

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 2

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Recherches chimiques, toxicologiques et biologiques
sur l'oxydimorphine

THÈSE

pour l'obtention du grade de PHARMACIEN-SUPÉRIEUR

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 28 Novembre 1931

PAR

Barthélemy DREVON

Pharmacien-Lieutenant

Lauréat (1^{er} Prix) de la Faculté de Pharmacie de Paris

Né le 20 Avril 1907 à VINAY (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

Recherches chimiques, toxicologiques et biologiques
Sur l'OXYDIMORPHINE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 2

Travail du Laboratoire de Pharmacie et de Pharmacologie
de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon

Recherches chimiques, toxicologiques et biologiques
sur l'oxydimorphine

THÈSE

pour l'obtention du grade de PHARMACIEN-SUPÉRIEUR
présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Le 28 Novembre 1931

PAR

Barthélemy DREVON

Pharmacien-Lieutenant

Lauréat (1^{er} Prix) de la Faculté de Pharmacie de Paris

Né le 20 Avril 1907 à VINAY (Isère)



LYON

BOSC Frères, M. et L. RIOU
IMPRIMEURS-ÉDITEURS

1931

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE
Assesseur	M. ROLLET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CAZENEUVE, ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PIC PAVIOT
Cliniques chirurgicales	TIXIER BERARD
Clinique obstétricale et Accouchements	VORON
Clinique ophtalmologique	ROLLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NICOLAS
Clinique neurologique et psychiatrique	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des enfants	MOURIQUAND
Clinique des maladies des femmes	VILLARD
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	COLLET
Clinique des maladies des voies urinaires	GAYET
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	NOVE-JOSSERAND
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	COURMONT
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	CLUZET
Chimie biologique et médicale	FLORENCE
Chimie organique et Toxicologie	MOREL
Matière médicale et Botanique	MANCEAU
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	GUIART
Anatomie	LATARIET
Histologie	POLICARD
Physiologie	DOYON
Pathologie externe	LERICHE
Pathologie interne	FROMENT
Pathologie et Thérapeutique générales	CADE
Anatomie pathologique	FAVRE
Chirurgie opératoire	PATEL
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	ARLOING (F.)
Médecine légale	Etienne MARTIN
Hygiène	X.
Thérapeutique	SAVY
Pharmacie et Pharmacologie	LEULIER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PIERY

PROFESSEUR TITULAIRE SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Propédeutique de gynécologie M. CONDAMIN

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique	MM. THEVENOT (Léon)
Puériculture et hygiène de la première enfance	RHENTER
Chirurgie expérimentale	TAVERNIER
Applications du radium	NOGIER
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM. NOGIER ROCHAIX RHENTER MAZEL SANTY CHALIER (André) CHALIER (Joseph)	MM. NOEL DUMAS DUFOURT DEVIC GABRIELLE MARTIN (Joseph)	MM. ROCHET (Ph.) WERTHEIMER GATE BERNHEIM DECHAUME POLLOSSON	MM. CHAMBON CIBERT EPARVIER GUILLEMINET MORENAS REBATTU (Ch.)
--	--	--	---

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. LEULIER, *président*; MOREL, *assesseur*;
MANCEAU et CHAMBON, *agregés*.



La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEULIER

*Professeur de Pharmacie et de Pharmacologie,
Professeur Agrégé du Val de Grâce,
Pharmacien Commandant,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL

*Professeur de Chimie Organique et de Toxicologie,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MANCEAU

*Professeur de Botanique et de Matière Médicale,
Professeur Agrégé du Val de Grâce,
Pharmacien Commandant,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHAMBON

A MES MAÎTRES DES FACULTÉS DE PHARMACIE DE PARIS
ET DE LYON

A MES MAÎTRES ET A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HÔPITAL MILITAIRE D'INSTRUCTION DESGENETTES

Recherches chimiques, toxicologiques et biologiques
Sur l'OXYDIMORPHINE

Introduction ⁽¹⁾

Le traitement des eaux-mères du sel de GRÉGORY (mélange de chlorhydrate de morphine et de chlorhydrate de codéine) avait permis à PELLETIER et THIBOUMERY [3] d'isoler, dès 1835, un nouvel « alcaloïde de l'opium » donnant avec les persels de fer la même coloration bleue que la morphine. En raison de cette analogie, ces auteurs lui donnèrent le nom de *Pseudomorphine*. Ils en publièrent une analyse, faisant nettement ressortir que cet alcaloïde était différent de la morphine.

Reprenant, en 1867, l'étude de la pseudomorphine, HESSE [4] arrive aux mêmes conclusions que PELLETIER et THIBOUMERY ; il lui attribue également une formule ayant même condensation en carbone que la morphine dont elle dérive. Entre temps, différents chimistes s'étaient attaqués au problème de la constitution des alcaloïdes de l'opium. Comme il est

(1) La bibliographie qui étaye la première partie de cette introduction est tirée presque entièrement des thèses de MM. LEROUX [1] et DUBREUIL [2].

d'usage en pareil cas, on fit d'abord agir sur la morphine toute la série des oxydants. Ces réactions ne furent d'ailleurs pas d'un grand secours pour élucider la constitution de la morphine ; elles conduisirent cependant à quelques remarques intéressantes touchant la pseudomorphine. C'est ainsi que SCHUTZEMBERGER [5] faisant réagir indifféremment l'acide nitreux sur le nitrate de morphine ou le nitrite d'argent sur le chlorhydrate de morphine, obtenait un corps nouveau qu'il dénommait *oxymorphine*. Peu de temps après, HESSE démontrait que cette oxymorphine n'était autre que la pseudomorphine découverte par PELLETIER. Généralisant les remarques de ses devanciers, POLSTORFF [6] indiqua que l'alcaloïde nouveau prenait naissance régulièrement dans l'action des oxydants faibles sur les solutions alcalines de morphine. Il en donna une préparation utilisant l'action du ferri-cyanure de potassium sur un morphinate alcalin. POLSTORFF attribuait au corps préparé une formule en C^{34} et, le considérant comme résultant de la condensation de deux molécules de morphine avec perte de deux atomes d'hydrogène, il lui donna le nom d' « oxydimorphine ». Il établit, en outre, son identité avec l'oxymorphine de SCHUTZEMBERGER, laquelle avait déjà, on l'a vu, été identifiée par HESSE avec la pseudomorphine de PELLETIER.

Nous ne rapporterons pas ici les controverses qui suivirent entre SCHUTZEMBERGER et POLSTORFF. Toutes ces discussions de priorité dans la découverte d'un corps nouveau perdent leur intérêt à mesure qu'elles s'éloignent de nous... Aux alentours de 1880, SCHUTZEM-

BERGER n'était pas d'accord avec POLSTORFF ; MAYER [7] déclarait que l'oxymorphine de SCHUTZENBERGER et celle qu'il obtenait lui-même par action ménagée de l'acide nitreux sur la morphine, étaient différentes ; HESSE, mis directement en cause dans le mémoire de POLSTORFF, cherchait à défendre les opinions émises par lui en 1867... La plus grande confusion régnait. Le différend, il est vrai, portait sur un point capital : on ignorait quelle était la formule exacte de l'alcaloïde et l'on se demandait s'il répondait à une formule en C^{17} comme le prétendait HESSE et SCHUTZENBERGER, ou à une formule en C^{34} comme le soutenait POLSTORFF.

Il fallut attendre 1897 et le travail de VON GERICHTEN [8] pour que ce point litigieux s'éclaircît. Mais la preuve définitive de l'assertion de POLSTORFF ne fut établie que bien plus tard, par un travail de G. BERTRAND et MEYER [9] paru en 1909. Utilisant, concurremment aux méthodes chimiques, des méthodes physiques dans la détermination des poids moléculaires, ces auteurs établirent sur des bases sûres, le bien-fondé du choix de la formule en C^{34} .

Entre temps, DONATH [10], travaillant sur l'alcaloïde isolé par HESSE et auquel il préfère donner le nom de *déhydromorphine*, établit quelques réactions colorées de ce corps. BOURQUELOT [11], utilisant l'action des ferments oxydants des champignons, prépare par ce nouveau procédé une oxydimorphine que BOUGAULT [12], par l'étude comparée des pouvoirs rotatoires en solution alcaline, identifie avec l'oxydi-

morphine préparée par le procédé au ferricyanure de potassium.

Ainsi, la pseudomorphine de PELLETIER et THIBOUMERY, l'oxymorphine de SCHUTZEMBERGER, l'oxydimorphine de POLSTORFF et BROCKMANN, la déhydromorphine de DONATH, sont un seul et même corps, résultant de la soudure de deux molécules de morphine avec perte de deux atomes d'hydrogène et répondant à la formule en C^{34} établie par POLSTORFF.

Nous conserverons à l'alcaloïde le nom que lui a donné cet auteur.

Parallèlement à l'étude chimique des alcaloïdes de l'opium, on entreprenait celle de leurs propriétés physiologiques. La morphine entraît rapidement dans la thérapeutique ; on constatait ses propriétés analgésiques, son action excitante puis sédative sur le système nerveux central et, sitôt connue, on l'utilisait déjà à des fins euphorisantes auxquelles la thérapeutique n'avait plus rien à voir... Médecins et biologistes étaient bientôt frappés par le fait que l'organisme s'accoutumait à l'action du poison et pouvait, par suite, en supporter une dose relativement énorme. Devant ce nouveau problème à résoudre, des hypothèses surgirent. HEGER [13] ayant montré que le foie était capable de retenir et d'inactiver certains alcaloïdes toxiques, on pensa que la morphine devait subir un sort analogue et sinon se détruire, du moins se transformer dans l'organisme.

L'oxydimorphine, récemment découverte, devait jouer un rôle dans ces hypothèses, nées du désir d'ex-

pliquer les modalités de l'intoxication morphinique. Il était logique, en effet, d'assimiler les oxydations tissulaires aux oxydations en milieu alcalin provoquées par les chimistes ; une transformation *in vivo* de la morphine en oxydimorphine fut envisagée. PELLETIER signalait lui-même la confusion possible, en chimie toxicologique, entre la morphine et la pseudomorphine, ces deux alcaloïdes présentant la même réaction de réduction des sels ferriques. Cette remarque, à ce qu'il semble, impliquait, chez son auteur, la croyance à la réalité de cette transformation.

Celle-ci ne fut plus douteuse — tout au moins pour un temps — lorsque MARMÉ [14], en 1883, déclara avoir retiré l'oxydimorphine du sang d'un morphinomane.

Par ailleurs, l'essai physiologique de l'oxydimorphine avait conduit PELLETIER, puis MAGENDIE et enfin SCHUTZEMBERGER à dénier toute activité à cet alcaloïde. Il apparaissait de façon claire que la formation de ce dérivé, *non toxique*, était un processus de « défense de l'organisme » analogue à tant d'autres. Cette idée finaliste persiste de nos jours, elle s'exprime dans la plupart des traités et ouvrages dans lesquels s'est faite notre éducation. Et, de fait, c'est là une de ces idées simples qui, de prime abord, satisfont l'esprit. Il y aurait cependant beaucoup à dire sur cette prétendue « défense de l'organisme » : elle s'apparente un peu trop à la conception selon laquelle le « mimétisme végétal » par exemple, serait un moyen de « défense de l'espèce ». En réalité on ne saurait parler de « défense » lorsqu'il s'agit d'un tissu dont toute

l'activité se ramène à de simples phénomènes physico-chimiques. Que fait le sang, devant l'intoxication oxycarbonée, par exemple ? Il accepte le gaz toxique tant que l'équilibre oxyhémoglobine-carboxyhémoglobine (équilibre d'ailleurs réalisable *in vitro* aussi bien qu'*in vivo*) n'est pas atteint. L'organisme reste passif devant le poison qui va le tuer ; il lui fait un accueil indifférent, car telle est sa loi. Bien plus, des lois tout aussi nettes le contraignent à combiner l'acide oléique à la cholestérine pour en faire un éther très hémolytique ; ou encore, car les exemples sont nombreux, à transformer le chlorure de diazobenzène en acide chlorhydrique susceptible de changer l'hémoglobine en hématine, et en azote qui tue par embolie gazeuse (2)...

Mais laissons là ces considérations et revenons au sujet de cette étude. Nous avons vu que l'oxydimorphine avait été l'objet d'un nombre considérable de recherches dont quelques-unes sont l'œuvre de chimistes éminents. Les préparations de ce corps sont multiples, ses propriétés assez bien connues. Si l'on admet, et cela ne semble pas douteux, que l'oxydimorphine dérive de la morphine par soudure de deux molécules et si on lui prête, après Von GERICHTEN [8] la formule que nous reproduisons page 48 résumant l'ensemble de toutes ses propriétés chimiques connues, on est frappé de ce fait qu'un alcaloïde possédant toutes les fonctions chimiques de la morphine, bien plus, qui les possède, pour ainsi dire « en double », ait une

(2) Cet exemple est tiré de l'ouvrage de ZUNZ [15] : *Eléments de Pharmacologie générale*.

activité physiologique aussi considérablement atténuée (A. LEULIER). En tenant pour vrai le dogme du rapport des propriétés pharmacodynamiques des corps avec leur constitution chimique, on est conduit à ce dilemme : ou bien la formule à laquelle se sont arrêtés POLSTORFF, BERTRAND, VON GERICHTEN, est inexacte, ou bien, les propriétés physiques de l'oxydimorphine ont une part prépondérante dans la diminution de toxicité de cet alcaloïde.

Nous verrons, au cours de ce travail, que la seconde hypothèse renferme une part de réalité, car l'oxydimorphine est un corps remarquablement insoluble. Nous montrerons en particulier que ses solutions, même lorsqu'elles sont légèrement acides, précipitent complètement au point d'injection quel qu'il soit, cette précipitation étant attribuable à l'alcalinité des tissus ou des humeurs.

L'insolubilité de ce corps, s'opposant à sa diffusion, expliquerait son inactivité pharmacodynamique, et la transformation de la morphine en oxydimorphine dans l'organisme apparaît alors éminemment favorable au maintien de la vie, puisque la morphine perdrait de la sorte sa toxicité. Mais peut-on ajouter foi à l'expérience rapportée par MARMÉ et qui est demeurée unique, depuis 1883 ? POUCHET [16], KOHN-ABREST [17] se montrent fort sceptiques à son égard et en viennent à douter de la réalité de cette transformation qu'aucune expérience nouvelle, de répétition aisée, ne prouve de façon sûre.

Ce travail, dont l'idée nous a été donnée par le Professeur A. LEULIER, a pour objet d'établir la réa-

lité de cette transformation. Pour y parvenir, il importait, après avoir préparé l'oxydimorphine pure et quelques-uns de ses sels, de connaître un certain nombre de réactions spécifiques et sensibles de cet alcaloïde, et de posséder une méthode d'extraction permettant de le retrouver à coup sûr dans les viscères. C'est à quoi nous nous sommes attaché. Voici d'ailleurs, chapitre par chapitre, le plan que nous avons suivi :

- I. — *Etude des méthodes de préparations de l'oxydimorphine : modification de l'une d'elles en vue d'une augmentation du rendement.*
- II. — *Caractères physiques et chimiques de l'oxydimorphine et de quelques-uns de ses sels. Etude du benzène-sulfonate et du trichloracétate d'oxydimorphine.*
- III. — *Réaction de l'oxydimorphine : a) Réactions de précipitation ; b) Réactions colorées.*
- IV. — *Recherche toxicologique de l'oxydimorphine.*
- V. — *Etude de l'intoxication par la morphine. Recherche de l'oxydimorphine qui a pu se former au cours de l'intoxication morphinique.*
- VI. — *Action de différents liquides biologiques et de quelques tissus sur le chlorhydrate de morphine, in vitro.*
- VII. — *Etude des effets de l'injection sous-cutanée de chlorhydrate et de benzène-sulfonate d'oxydimorphine.*

Après quatre années passées à la Faculté, « à butiner parmi les livres, le miel bienfaisant du savoir », nous avons quelque hâte de commencer cet apprentissage du Laboratoire dont nos maîtres nous entretenaient souvent, disant que c'était là l'indispensable école du chimiste.

En nous acceptant dans son laboratoire, M. le Professeur LEULIER a permis à nos rêves d'étudiant de prendre corps. Auprès de lui nous avons pu travailler tout un an, guidé par ses conseils et soutenu par l'exemple de son propre labeur. Nous voudrions qu'il comprît, malgré l'imperfection de mots quelque peu usés, combien sont profonds nos sentiments de reconnaissance et sincère notre admiration. Sans doute, la continuation de nos efforts, dans cette voie de la recherche qu'il nous découvrit, sera pour notre Maître la preuve la meilleure de son influence bienfaisante; nous voudrions, un jour, pouvoir la lui donner.

M. le Professeur MOREL a bien voulu accepter d'être notre juge. Nous ressentons vivement le grand honneur qu'il nous a fait et le prions d'être assuré de nos sentiments très respectueux.

Que M. le Professeur MANCEAU trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre gratitude : son accueil à notre arrivée à Lyon et la sympathie qu'il nous témoigna au cours de nos études ne se peuvent pas plus oublier que la bienveillance avec laquelle il encouragea nos efforts.

Nos remerciements vont aussi à tous les Maîtres qui nous ont enseigné. Ils ignorent sans doute l'attache-

ment que nous avons pour eux, et qui est fait de la conscience que nous avons de leur devoir beaucoup. Qu'il nous soit permis de les assurer ici de notre profond respect.

CHAPITRE PREMIER

Méthodes générales et particulières de préparation de l'oxydimorphine

Bien avant que les travaux de GRIMAU, de CHASTAING, aient établi le caractère phénolique de la morphine et, partant, sa facile oxydation, différents auteurs avaient déjà remarqué et réalisé systématiquement ce phénomène. Dans sa thèse, DUBREUIL donne une liste des différents agents oxydants employés ; on y relève les acides nitriques et nitreux, le nitrite d'argent, le permanganate de potassium, le bioxyde de plomb, l'oxyde de cuivre ammoniacal, le brome, l'hypochlorite de calcium, l'eau oxygénée.

Selon que l'action de ces agents est brutale ou lente, l'oxydation de la morphine s'arrête à des stades différents. Certains la détruisent complètement, comme l'acide azotique, même dilué, employé par CHASTAING [18]. Il en est de même, à plus forte raison, d'un mélange d'acide nitrique et d'eau oxygénée. Si, comme

le fait A. LEULIER [19], on abandonne pendant deux mois et demi environ, à la température du laboratoire et en vase couvert, un mélange :

Chlorhydrate de morphine	2 gr.
NO ³ H officinal	50 —
Eau oxygénée officinale	100 —

on constate qu'au bout de ce temps le liquide, neutralisé par le bicarbonate de soude, ne précipite plus par le réactif de TANRET, ce qui indique qu'il ne contient plus trace de corps alcaloïdique.

L'acide iodique, le brome, altèrent aussi profondément la morphine. Ces oxydants violents ne nous retiendront pas ici. Notre attention se portera sur ceux dont l'action s'arrête à un stade défini et aboutit à la formation d'oxydimorphine. Parmi les oxydants employés, il n'en est pas qui donnent l'oxydimorphine pure. L'oxydation va toujours plus loin et le produit est souillé par des quantités variables de produits bruns dont on ne connaît pas exactement la nature. DENIGÈS leur attribue une formule quinonique ; leur formation est si régulière que cet auteur [20] l'a mise à profit pour déceler la morphine. Cette réaction d'identité comporte simplement une oxydation en milieu ammoniacal par l'eau oxygénée catalysée au moyen du sulfate de cuivre. La formation de ces produits colorés diminue les rendements dans toutes les préparations de l'oxydimorphine. DUBREUIL (thèse, p. 23) signale qu'en laissant en contact, pendant 24 à 48 heures, l'oxydimorphine brute avec les eaux-mères réactionnelles, dans la méthode de préparation par catalyse au cuivre, l'alcaloïde formé disparaît et

il se développe une coloration rouge intense. Il en serait de même dans la méthode de préparation de MM. BERTRAND et MEYER si on laissait en contact l'oxydimorphine formée avec le ferricyanure alcalin. En règle générale, les rendements en oxydimorphine sont d'autant plus faibles et la teinte rouge d'autant plus marquée que l'oxydation a été plus lente (DUBREUIL).

Les méthodes biochimiques de préparation semblent faire exception à cette règle ; c'est ainsi que dans l'oxydation du chlorhydrate de morphine par le suc de *Russula Delica* (BOUGAULT), il n'y a pas formation de produits rouges. L'oxydation semble s'arrêter au stade oxydimorphine.

Nous allons donner le détail des principales méthodes employées pour préparer l'oxydimorphine, indiquant en particulier leurs avantages respectifs quant à la facilité de leur application et à leurs rendements.

1° Méthode de Denigès, employant l'eau oxygénée catalysée par un cyanure double de cuivre et de potassium. [21]

« On dissout à chaud 5 grammes de chlorhydrate de morphine dans 200 cc. d'eau et on laisse refroidir ; on ajoute 20 cc. d'eau oxygénée titrant 10 à 12 volumes, sensiblement neutre, ou tout au moins dont l'acidité ne dépasse pas celle d'une solution centinormale. On verse ensuite dans le liquide un mélange, *préparé à l'avance*, de 10 cc. d'une solution de SO_4Cu à 4 % et d'une quantité d'une solution de KCN équivalente

à $\text{NO}^3 \text{Ag}$ N/10 suffisante (il en faut 30 cc. environ) pour décolorer strictement la liqueur cuivrique. La solution de KCN sera faite dans l'eau avec du KCN de bonne qualité, titrant au moins 90 % de sel pur, et sans addition d'alcali. On l'amènera au titre N/10 avec le $\text{NO}^3 \text{Ag}$ de ce titre, en présence de KI et en milieu ammoniacal. On agite pour mélanger et on observe la production d'un trouble presque dès le début de l'opération. En moins d'une minute, il s'accroît nettement, puis augmente de plus en plus. Le précipité formé, d'abord colloïdal, s'agglomère au bout de 3 ou 4 minutes ; puis, quelques autres minutes après, il se dégage assez vivement de l'oxygène, comme si un produit d'addition, intermédiaire, venait de se décomposer brusquement. A ce moment, le mélange, primitivement jaunâtre, devient plus rouge, puis le précipité se tasse et paraît cristallin. Si on l'examine au microscope, on le trouve formé de cristaux tabulaires. Après une heure, on filtre, on lave le précipité d'abord à l'eau froide, puis à l'alcool et enfin à l'éther, et on le fait sécher, sur le filtre même, au-dessous de 100° . On obtient ainsi un poids d'oxydimorphine représentant 20 à 25 % de celui du chlorhydrate de morphine mis en œuvre. Ce produit brut, quoiqu'un peu jaunâtre, est suffisamment pur pour servir de réactif ou pour permettre de constater les principales propriétés de l'alcaloïde. Pour le purifier, on en dissout à chaud, dans un ballon, 1 gr. dans 100 à 120 cc. d'ammoniaque à 22° Baumé. Quand la dissolution est complète on ajoute 5 à 6 gr. de noir animal lavé, on porte à ébullition, on filtre et on lave

le noir avec un peu d'eau. Les liquides sont évaporés au B. M. à un petit volume, dans une capsule de porcelaine ou mieux dans un ballon sous pression réduite. On obtient alors l'alcaloïde cherché ».

Comme on le voit, cette méthode est d'application assez simple, tout au moins en ce qui concerne la première partie : en deux heures environ, on obtient la totalité du produit. Mais l'oxydimorphine brute ainsi obtenue a besoin d'être purifiée : elle contient, en effet, à côté des produits rouges que les lavages à l'eau, à l'alcool et à l'éther n'ont pas éliminés complètement, des quantités de cuivre non négligeables. On peut s'en rendre compte par calcination de quelques centigrammes de produit. Le résidu est repris par l'acide azotique et, après alcalinisation par l'ammoniaque, on observe la teinte bleue caractéristique du cuivre. La reprise de l'alcaloïde brut par l'ammoniaque à 22° Baumé, préconisée par DENIGÈS, élimine ces impuretés, mais la purification est longue. De plus, elle diminue encore le rendement de 20 à 25 % fourni par cette méthode, et ne permet d'obtenir que quelques grammes de produit pur à chaque opération.

Les expériences que nous nous proposons de faire, nécessitant non la base, mais des sels d'oxydimorphine, nous avons toujours arrêté les opérations à la préparation de l'oxydimorphine brute, les sels préparés étaient purifiés ultérieurement par cristallisations successives. En alcalinisant par le bicarbonate de sodium une solution aqueuse d'un sel ainsi purifié, l'oxydimorphine précipite en cristaux extrêmement ténus. On peut les recueillir par centrifugation à grande

vitesse, les laver plusieurs fois à l'eau, puis à l'alcool et à l'éther et enfin les sécher à l'étuve, à une température inférieure à 100°. On obtient alors la base pure, comme dans le procédé de purification à l'ammoniaque.

Le plus clair avantage de la méthode catalytique de DENIGÈS est la grande constance des rendements, c'est pourquoi nous l'avons appliquée dans nos premières préparations. D'autre part, l'action de l'eau oxygénée ayant lieu à froid, on ne risque pas, comme dans la méthode d'oxydation employée avant DENIGÈS par FREUND et SPEYER [22], qui faisaient agir sur de la morphine basique de l'eau oxygénée à 30 % (100 vol.) par digestion au B. M. pendant plusieurs heures, d'obtenir des dérivés d'oxydation d'un type tout différent, que POLONOWSKY [23] a nommés aminoxydes d'alcaloïdes. Ces corps ont, en effet, la propriété de redonner la morphine par action prolongée du gaz sulfureux, ce qui fit croire à NEVES SEMPAIO [24], qui confondait vraisemblablement ces aminoxydes de morphine avec l'oxydimorphine, que ce dernier alcaloïde pouvait, lui aussi, régénérer la morphine par action de SO_2 . Il concluait à l'emploi de SO_2 comme réducteur dans les analyses toxicologiques de morphine. En réalité, comme l'affirmait HESSE, et comme l'a vérifié DUBREUIL, le gaz sulfureux, pas plus d'ailleurs que l'hydrogène sulfuré, ou même l'hydrogène naissant, n'altèrent l'oxydimorphine vraie.

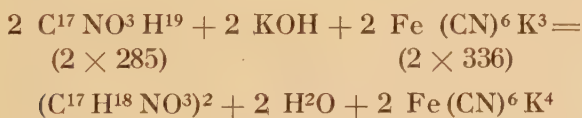
Nous ne citerons ici que pour mémoire le procédé de LOUBIOU [25]. Au cours d'expériences sur l'oxydation de la morphine, cet auteur fut conduit à es-

sayer l'action du bioxyde de plomb et aussi de l'eau oxygénée. Cet auteur dit avoir obtenu, au moyen de l'eau oxygénée, un produit très blanc et bien cristallisé, présentant tous les caractères de l'oxydimorphine de POLSTORFF et BROCKMANN. La description de ce procédé, qui devait être donnée dans une publication ultérieure n'a pu être retrouvée.

II^e Méthode de Polstorff et Brockmann, *au ferricyanure de potassium en milieu alcalin* [26] [27]

Cette technique a été modifiée par MM. BERTRAND et MEYER [9]. Nous la reproduisons ici, telle qu'elle a été donnée par ces deux auteurs, car elle est plus précise que celle indiquée par leurs prédécesseurs.

« L'oxydation se fait par le ferricyanure de K en solution alcaline, la réaction ayant lieu suivant l'équation :



« De la morphine, bien pulvérisée, est introduite dans un ballon avec un peu d'eau, et l'on ajoute lentement, en agitant bien et en chauffant au B. M., un petit excès de solution alcaline normale. Peu de temps après la dernière addition d'alcali, toute la morphine est dissoute. Dans la solution filtrée et refroidie, on verse alors, peu à peu, une solution concentrée de ferricyanure de K en quantité calculée d'après l'équa-

tion ci-dessus, en même temps qu'on fait passer dans le liquide un courant de CO_2 . Le précipité jaune obtenu dans ces conditions est lavé, d'abord à l'eau froide, puis à l'alcool et finalement chauffé avec de l'eau rendue alcaline par quelques gouttes d'une solution de carbonate neutre de sodium. Après ce traitement, on obtient, par essorage, un produit blanc qui est lavé encore une fois à l'eau froide. La pseudo-morphine brute, ainsi obtenue, est broyée au mortier avec un peu d'eau et la pâte est jetée par petites portions dans une quantité suffisante d'eau chaude à laquelle on ajoute, en plusieurs fois, la quantité calculée d' HCl (2 HCl pour $(\text{C}^{17} \text{H}^{18} \text{NO}_3)^2$). On chauffe jusqu'à dissolution complète, on filtre, puis, après refroidissement, la solution est versée dans deux fois son volume d'ammoniaque à 22° Baumé. Il se forme un précipité qui se redissout aussitôt et l'on a finalement une solution limpide rouge brun.

En concentrant, par distillation dans le vide, la pseudo-morphine se précipite à nouveau sous forme de cristaux blancs. Lorsque ceux-ci sont devenus assez abondants, on les essore, on les lave à l'eau et on les sèche à l'étuve à $+ 30^\circ$.

L'eau-mère évaporée donne plusieurs fractions nouvelles de précipité qui sont en général moins pures et qu'il faut redissoudre encore une fois dans l' HCl et recristalliser dans NH_3 . On obtient de la sorte un rendement de 82 % environ ».

III^o *Méthode utilisant les propriétés oxydantes des sucs de champignons*, Technique de Bougault.

Dès 1906, BOURQUELOT [28], après avoir étudié l'action des oxydases des champignons sur différents corps et en particulier sur certains médicaments [11], considérait comme très général ce nouveau mode d'oxydation. Cet auteur donne une liste des champignons à oxydases, mais il montre [29] l'avantage qu'il y a à employer *Russula delica* Vaill., tant à cause de sa richesse en ferment, que de l'absence de chromogène. Lorsqu'on n'a pas cette espèce à sa disposition, on peut encore utiliser *Lactarius velutinus* Bert., *Lactarius vellereus* Fr., *Lactarius piperatus* Scop.

Russula cyanoxantha, *Russula lutea*, *Russula ochracea*, ont une activité beaucoup plus faible. *Lactarius controversus*, utilisé par COUSIN et HERISSEY [30] pour oxyder le thymol, donne des résultats inconstants. DUBREUIL rapporte en avoir examiné un lot important qui était totalement dépourvu d'activité.

L'action des oxydases des mycéliums d'hyménomycètes, étudiés par LUTZ [31], n'a, à notre connaissance, jamais été utilisée pour oxyder la morphine. Il en est de même de la levure de bière, dont le mode d'action sur la morphine demeure aussi secret que le remède merveilleux dont l'Académie de Médecine eut à s'occuper en 1914. Ce remède possédait les propriétés analgésiques de la morphine sans en avoir les inconvénients. Son auteur attribuait cette diminution de toxicité à la transformation de la morphine en un

corps nouveau, cristallisable, et M. le Professeur POUCHET, qui en commença l'examen, lui trouva des analogies avec l'oxydimorphine. La discussion qui s'en suivit n'eut pas d'autre suite ; BOURQUELOT fit seulement remarquer que, si la levure de bière avait, sur la morphine, l'action que l'on prétendait, le laudanum de ROUSSEAU devrait posséder des propriétés différentes de celles des autres préparations opiacées, ce qui n'a jamais été observé.

Signalons, en passant, et bien que le réactif biologique dont il s'agit ne provienne pas des champignons, que l'oxydase de la gomme arabique a été utilisée, au même titre que les oxydases fongiques, par BOURQUELOT et MARCHADIER [32] et par FIRBAS [33] pour oxyder la morphine.

Pour préparer l'oxydimorphine au moyen des oxydases de champignons, il faut d'abord concentrer celles-ci sous un volume convenable. Leur isolement à l'état de poudre-ferment est une opération longue et d'ailleurs inutile pour l'utilisation qu'on en veut faire. On se contente d'« extraits oxydasiques » qui sont de plusieurs sortes :

a) Sucs d'exolyse à l'éther

HERISSEY [34] donne une technique de leur préparation ; nous la résumons ici. Les champignons frais, mondés et débarrassés des larves d'insectes qu'ils peuvent contenir, sont découpés en tranches minces et ces fragments sont introduits dans une ampoule à décantation. On ajoute dans l'ampoule un volume d'éther correspondant environ au cinquième de

celui occupé par les champignons. Ce suc exude et gagne la partie inférieure de l'ampoule où on le recueille.

b) Macérations aqueuses, chloroformiques

Les champignons frais sont réduits en pulpe au mortier, en s'aidant de sable lavé. On ajoute un poids d'eau égal à cinq fois celui des champignons. Après cinq heures de contact, on filtre sur papier et on sature le filtrat de chloroforme par agitation.

c) Macérations glycinées

Ce sont pratiquement les seules qui sont employées. La glycérine ralentit les oxydations, mais la préparation est très stable et de facile conservation. Les champignons frais sont réduits en pâte, en s'aidant de sable lavé. On ajoute un poids de glycérine égal à 1, 2 ou 3 fois le poids des champignons, suivant les auteurs (BOUGAULT emploie parties égales de champignons et de glycérine). Après une macération d'une heure, on filtre à la trompe, la filtration ordinaire étant trop longue.

Tous ces « extraits oxydasiques » sont répartis dans de petits flacons soigneusement bouchés et placés à l'obscurité, dans un endroit frais. Ils se conservent au moins pendant une année ; après ce temps, leur pouvoir oxydasique est encore sensiblement égal à celui qu'ils avaient au moment de leur préparation, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par le dosage du pouvoir oxydant (Méthode de FLEURY [35]). L'addition d'une faible quantité de ces extraits oxydasiques à une solution de morphine dans l'eau

alcoolique produit une coloration jaune foncé du mélange en même temps qu'il se forme un précipité blanc-jaunâtre. La réaction est due à une oxydation utilisant l'oxygène de l'air. BOURQUELOT [36] en traitant de la sorte 0 gr. 30 de morphine dans un flacon muni d'un dispositif permettant de noter les variations du volume de l'air, observe une diminution de 19 cc. en 4 jours.

Si, comme l'a fait BOUGAULT [12], on part, non plus de la morphine, mais de son chlorydrate, on obtient directement un sel dont on peut isoler la base. L'étude des pouvoirs rotatoires et des réactions colorées de cette base montre qu'elle est identique à l'oxydimorphine de POLSTORFF. Voici, d'ailleurs, la technique employée par BOUGAULT.

« On abandonne à l'air, dans un vase à large ouverture, simplement recouvert d'une feuille de papier, la solution :

Chlorhydrate de morphine 2 gr.

Eau distillée 25 cc.

Suc glycériné de Russule 100 cc.

au bout de 24 heures, le liquide est trouble et des cristaux microscopiques commencent à se déposer ; au bout de quatre jours le dépôt n'augmente plus et le liquide est redevenu limpide. La transformation est complète au bout de 10 jours (peut-être avant) ; en effet, les eaux-mères de la préparation, examinées au bout de 10 jours, ne contiennent plus trace de morphine. Les cristaux, recueillis, sont exclusivement for-

més de chlorhydrate d'oxydimorphine, dont on isole facilement la base par dissolution dans l'eau chaude et précipitation par le bicarbonate de soude ».

Selon DUBREUIL, qui fit à ce sujet différents essais quantitatifs, la méthode de BOUGAULT permet d'obtenir un rendement total de 40 % environ. Dans ces essais, la faible acidité du suc de Russule employé était neutralisée par de la soude N/10, la quantité de solution alcaline à employer étant déterminée au préalable sur une partie aliquote, en présence de phénol phtaléine. Il ne semble pas que ce rendement de 40 % puisse être atteint à coup sûr : « Ces essais de rendement total ont été essentiellement variables avec l'alcalinisation des liquides en réaction, car nous la modifions quand il nous semblait trouver un avantage à une alcalinisation donnée. Nous avons noté 40 %, 18 %, 23 %... aussi n'avons-nous pas poursuivi ces premiers essais d'alcalinisations différentes qui souvent donnaient des résultats décevants ». L'emploi des sucres d'atmolyse, privés de l'éther qu'ils contenaient par distillation dans le vide, semble avoir donné des résultats meilleurs car l'auteur signale des rendements de 65 à 68 % en chlorhydrate brut. On voit que cette méthode, tout en étant d'une application assez simple, nécessite la préparation préalable d'un « extrait oxydasique » actif. Ceci suppose que l'on a des champignons frais à sa disposition, ce qui n'est pas toujours réalisable. C'est l'absence de cette indispensable matière première qui nous a toujours empêché d'appliquer cette méthode. N'ayant d'elle aucune expérience personnelle, nous avons tenu à la reproduire

avec quelques détails d'après DUBREUIL qui la trouve excellente, quoique les rendements puissent tomber parfois à un taux moins élevé que dans la méthode catalytique de DENIGÈS.

Essais de modification des méthodes précédentes

1^o *Méthode de Denigès.*

Les modifications qu'on a fait subir à cette méthode portent, surtout, sur le choix du catalyseur. Le ferrocyanure de fer colloïdal, ou celui de cuivre, avait déjà donné à DENIGÈS des résultats positifs, mais moins bons que ceux obtenus avec le cyanure double de cuivre et de potassium. Le perchlorure de fer, le sulfate ferreux, ne donnent aucun résultat. DUBREUIL (thèse, p. 68) pensait pouvoir remplacer le cyanure double de cuivre et de potassium par de l'hydrate cuivrique, obtenu au sein même du mélange réactionnel par addition de lessive de soude à la solution renfermant le chlorhydrate de morphine, l'eau oxygénée et le sulfate de cuivre. Mais la dose d'alcali ajoutée influait considérablement sur les rendements, sans qu'il soit possible de déterminer une alcalinité optima.

En milieu acide, l'oxydation de la morphine par l'eau oxygénée catalysée par le sulfate de cuivre est impossible.

Le remplacement de l'eau oxygénée par des doses égales de perhydrol n'offre aucun avantage.

Personnellement, nous n'avons pas essayé de modi-

fier la méthode de DENIGÈS ; nos efforts se sont portés sur la méthode de BERTRAND et MEYER.

II^e *Méthode de Bertrand et Meyer.*

On se souvient que, dans cette méthode, la morphine basique est solubilisée par un alcali et le morphinate alcalin ainsi formé oxydé par le ferricyanure de potassium, en même temps que l'on fait passer dans la liqueur un courant de gaz carbonique. Il nous a paru plus simple de partir, non de la morphine base, mais du chlorhydrate de morphine, plus aisé à se procurer, et qui est également la matière première utilisée dans la méthode de DENIGÈS, ou dans celle de BOUGAULT. Les méthodes chimiques comportant toujours une oxydation en milieu alcalin, l'alcalinité est obtenue au moyen du bicarbonate de sodium. C'est l'étude de la réaction de MM. GRIMBERT et LECLÈRE (voir Chap. III, p. 66), qui nous mit sur la voie de cette simplification. D'après ces auteurs, l'addition à une solution d'oxydimorphine, d'un mélange d'acétate de sodium et de ferricyanure de potassium, amène dans la liqueur un trouble ou un précipité dont la formation décèle la présence de l'alcaloïde, même à la dilution de 1/20.000. Notre but étant de rechercher si cette réaction était bien différentielle de l'oxydimorphine et de la morphine, nous avons étudié l'action du réactif de GRIMBERT et LECLÈRE sur ce dernier alcaloïde. L'addition de ferricyanure de potassium à une solution de chlorhydrate de morphine n'amène

la formation d'aucun précipité. Si on remplace le ferricyanure par de l'acétate de sodium, la solution laisse déposer des cristaux de morphine basique, le milieu étant alcalin. Le mélange de ferricyanure de potassium et d'acétate de sodium ajouté à une solution de chlorhydrate de morphine amène la formation d'un précipité cristallin, qui, lavé et purifié, présente tous les caractères de l'oxydimorphine (1). En remplaçant l'acétate de sodium par d'autres sels alcalins, et en particulier par le bicarbonate de sodium, la formation d'oxydimorphine a lieu de la même façon. Si l'on se reporte, maintenant, à la méthode de préparation de BERTRAND et MEYER, on voit que le courant de CO_2 envoyé dans la solution de morphinate alcalin transforme l'excès d'alcali en bicarbonate et déplace la morphine du morphinate. C'est elle, en définitive, qui est oxydée par le ferricyanure. On se trouve donc dans les mêmes conditions que lorsqu'on alcalinise simplement, par le bicarbonate de sodium, une solution de chlorhydrate de morphine additionnée de ferricyanure de potassium. De là la modification indiquée dans la technique rapportée plus loin.

Le précipité verdâtre, obtenu dans les conditions énoncées plus haut, doit être purifié. BERTRAND et MEYER opèrent cette purification en transformant la base en chlorhydrate. La solution de chlorhydrate d'oxydimorphine est versée dans un excès d'ammoniaque. Il se forme un précipité qui se redissout aussitôt et on obtient une solution limpide, rouge brun,

(1) La spécificité de la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE sera discutée plus loin.

qui, concentrée par distillation dans le vide, laisse déposer des cristaux d'oxydimorphine pure. Cette technique était déjà celle suivie par POLSTORFF et BROCKMANN, mais on éprouve souvent de grandes difficultés à dissoudre entièrement dans l'ammoniaque en excès la base que cet alcali vient de précipiter. La solubilité de l'oxydimorphine dans l'ammoniaque est, en effet, assez faible (1 % environ), ce qui conduit à en employer de grandes quantités. La purification est, de ce fait, rendue fort incommode.

Nous nous sommes demandé, puisque l'oxydimorphine précipitée de la solution ammoniacale est pure et incolore, à l'inverse de l'eau-mère qui retient tous les produits rouges, si l'ammoniaque n'intervenait pas simplement comme solvant des impuretés. En lavant la base impure à l'eau ammoniacale on observe d'abord une dissolution de l'oxydimorphine suivie presque aussitôt de la précipitation d'un corps incolore que surnage le liquide ammoniacal, fortement coloré. Ce phénomène de dissolution et de reprécipitation ne s'observe que si la quantité de base est faible par rapport à la quantité d'ammoniaque ajoutée. Dans le cas contraire, la reprécipitation de la partie qui est entrée en solution se fait alors même qu'il reste un excès de base impure non dissoute, de sorte qu'il semble ne pas y avoir eu de dissolution ; on observe seulement une décoloration assez rapide du précipité qui, finalement, se rassemble, à peu près incolore, alors que l'eau ammoniacale surnageante est de teinte rouge-brun. Si un seul lavage ne suffit pas, on peut, sans inconvénient, le faire suivre de plu-

sieurs autres. Les eaux-mères, par évaporation de l'ammoniaque, laissent déposer de faibles quantités d'oxydimorphine, correspondant à la quantité soluble dans les conditions de température et de dilution de l'ammoniaque. L'oxydimorphine, ainsi purifiée, est amorphe, elle représente environ 80 % de la quantité théorique. Ce rendement s'est montré constant dans trois préparations que nous avons faites. On peut achever la purification en transformant la base en chlorhydrate ; on obtient une solution très faiblement colorée, dans laquelle l'addition de bicarbonate de sodium détermine la formation d'un précipité abondant d'oxydimorphine cristallisée en fines tablettes et parfaitement incolore.

Voici, en résumé, la technique opératoire que nous avons suivie :

On fait deux solutions :

1° Chlorhydrate de morphine	13 gr. 20	{ Correspondant environ à 10 gr. de morphine basique.
Eau	150 cc.	

2° Ferricyanure de potassium	12 gr. 50	{ Quantité légèrement supérieure à la quantité théorique, voir p. 25.
Eau	50 cc.	

Ces solutions peuvent être faites, à chaud, mais à une température ne dépassant pas 50 à 60°. On mêle les deux solutions et l'on ajoute quantité suffisante

de bicarbonate de sodium (environ 12 gr.) pour que tout dégagement gazeux cesse. L'addition de bicarbonate doit être faite de façon ménagée, pour éviter une effervescence trop vive, pouvant occasionner des pertes. Après trois heures de contact, la réaction peut être considérée comme terminée. On filtre à la trompe et lave le précipité verdâtre à l'eau jusqu'à ce que le filtrat soit incolore. Le précipité est mis en suspension dans 100 cc. d'ammoniaque au demi. Après un quart d'heure de contact on filtre à la trompe. On lave à l'eau ammoniacale au cinquième jusqu'à ce que le précipité et les eaux de lavage soient incolores. On termine le lavage à l'eau, et, lorsque le filtrat est neutre au tournesol, on lave encore une fois à l'alcool, puis à l'éther. On sèche à l'étuve à une température inférieure à $+100^{\circ}$. On obtient ainsi un rendement voisin de 80 %.

Si l'on se propose de préparer des sels à partir de l'oxydimorphine ainsi obtenue, la purification n'est pas poussée plus loin. Si l'on veut, au contraire, avoir de l'oxydimorphine tout à fait pure, on fait, avec la base purifiée par lavage à l'ammoniaque, une solution chlorhydrique, que l'on précipite par une quantité suffisante de bicarbonate de sodium. Le précipité est lavé à l'eau, puis à l'alcool et enfin à l'éther. On le sèche à une température inférieure à $+100^{\circ}$.

CHAPITRE II

Propriétés physiques et chimiques de l'oxydimorphine et de quelques uns de ses sels

L'oxydimorphine est un alcaloïde cristallisé, parfaitement incolore lorsqu'il est pur. Des traces de ferricyanure lui communiquent une teinte verdâtre. Préparé par la méthode de DENIGÈS et insuffisamment purifié, il est un peu rosé.

La finesse des cristaux donne au produit l'apparence d'une « farine » lorsqu'il est sec ; en suspension aqueuse, il prend l'aspect caractéristique d'« ondes moirées ». Cet aspect indiquerait, d'après DUBREUIL, un état de pureté suffisant de l'alcaloïde, lorsqu'on le précipite de la solution de l'un de ses sels au moyen d'un bicarbonate alcalin. Pour notre part, nous l'avons souvent observé avec des oxydimorphines impures, chaque fois que la solution était suffisamment diluée. Il nous semble plus logique d'attribuer l'aspect d'ondes moirées à un état de division convenable de l'alcaloïde.

La forme cristalline de la base paraît carrée. DUBREUIL après LOUBIOU [25] s'en tient à cette indication. Toutefois, ce serait trop s'aventurer de conclure de ce fait, que l'oxydimorphine cristallise dans le système cubique. Les cristaux obtenus lors de l'alcalinisation par le bicarbonate de sodium d'une solution de chlorhydrate d'oxydimorphine au 1/10.000 présentent le plus souvent l'aspect reproduit à la figure 1, page 41.

Ce aspect ne s'observe jamais dans les cristaux appartenant au système cubique. D'autre part, l'examen des cristaux obtenus par évaporation d'une solution ammoniacale d'oxydimorphine, nous a fait découvrir, dans l'ensemble des cristaux d'apparence cubique, quelques individus de forme losangique. On verra, plus loin, que les sels cristallisent aussi sous forme de losanges plus ou moins déformés. Notons, pour être complet, que l'oxydimorphine qui précipite dans un sérum additionné de morphine et d'eau oxygénée (voir plus loin page 118) est généralement amorphe. Nous ne l'avons observée, cristallisée en larges tables « carrées » présentant l'aspect représenté par la figure 1, page 41, que dans un seul cas.

L'oxydimorphine est inodore et insipide.

Solubilité. — L'alcaloïde est insoluble dans l'eau. L'alcool éthylique en dissout des traces (nous verrons plus loin, page 85, l'application de cette propriété à l'extraction).

Les alcalis la dissolvent, en particulier la potasse caustique et l'hydrate de calcium. C'est sur les con-



fig. 1.

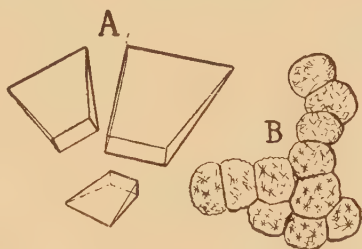


fig. 2.



a.



b.



c.

fig. 3.



fig. 4

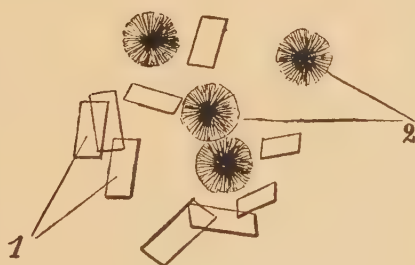


fig. 5.

1. Cristaux de dibromoparanitrophénol.

2. Houppettes de dibromoparanitrophénate d'oxydimorphine.

seils de A. LEULIER que nous avons essayé de solubiliser l'oxydimorphine basique dans l'eau de chaux, ceci, en vue de pouvoir injecter sous forme d'oxydimorphinate alcalino-terreux, de plus grandes quantités d'alcaloïde. On sait que la Santonine s'injecte aisément de cette façon. Voici le détail de nos essais.

Un excès d'oxydimorphine est trituré, au mortier, avec la solution officinale d'hydrate de calcium. On filtre la solution, qui est incolore. Après dix minutes environ, on observe la formation d'un trouble qui s'accroît assez rapidement ; finalement, on obtient un précipité blanc, surmonté d'une solution qui, par le repos, devient limpide. On peut ainsi solubiliser complètement 0 gr. 20 d'oxydimorphine dans 15 cc. d'eau de chaux, ce qui correspond à une solubilité de 1,33 %. Si l'on se place dans des conditions telles que la carbonatation de l'eau de chaux soit réduite au minimum (par exemple en effectuant la dissolution directement dans un tube à centrifuger), on peut, après dépôt du précipité, recueillir et peser celui-ci. Du chiffre trouvé on déduit la quantité de base qui est demeurée en solution. A la température de $+ 15^{\circ}$, cette quantité d'oxydimorphine restant dissoute, trois heures après que la solution a été faite, est voisine de 0 gr. 50 %. Si on laisse la solution au contact de l'air, elle précipite de nouveau.

Le précipité, examiné au microscope, se montre formé de cristaux présentant l'aspect représenté à la figure 2 (A) page 41. Ces cristaux sont mêlés à des nodules de carbonate de calcium (B). Sur les parois du verre dans lequel se fait l'expérience les cris-

taux A se déposent seuls. Comme ils sont très adhérents on peut les laver de façon à éliminer l'eau de chaux interstitielle. En grattant alors les parois avec un agitateur, on détache les cristaux que l'on peut recueillir. Nous avons obtenu ainsi une première fois 0 gr. 050, une seconde fois 0 gr. 154 de produits qui, soigneusement lavés à l'eau distillée, puis desséchés à $+ 100^{\circ}$ et calcinés, laissaient respectivement 0 gr. 002 et 0 gr. 009 de cendres blanches, présentant tous les caractères de l'oxyde de calcium. Ces résultats correspondent à un taux de 2,8 et 4,1 en calcium. Ces chiffres n'ont aucune valeur. Leur discordance provient sans doute de l'impossibilité où l'on est d'éliminer complètement tout l'hydrate de calcium ; ils indiquent seulement que les cristaux se déposant dans une solution d'oxydimorphine dans l'eau de chaux contiennent du calcium. Si l'on considère que ces cristaux sont partiellement solubles dans l'eau distillée, et que la solution, évaporée, donne un résidu très faible, mais présentant nettement toutes les réactions de l'oxydimorphine, on est en droit de penser que l'on se trouve en présence d'un oxydimorphinate de calcium. Les cristaux A sont solubles dans l'ammoniaque et dans les acides dilués ; les solutions acides, neutralisées par le bicarbonate de sodium, présentent des ondes moirées ; leur solubilité dans l'alcool éthylique à 95° est faible. L'évaporation de l'alcool laisse de fins cristaux présentant au microscope une forme hexagonale.

Outre la potasse et l'eau de chaux, les carbonates alcalins dissolvent faiblement l'oxydimorphine. Les

alcalis bicarbonatés ne la dissolvent pas. L'ammoniaque est un solvant intéressant grâce à sa volatilité ; on a vu que c'était le seul utilisé pour la purification de l'alcaloïde.

La solubilité dans les solvants organiques sera longuement étudiée au chapitre IV, relatif à la recherche toxicologique de l'oxydimorphine. Nous prions le lecteur de bien vouloir se reporter à la page 83 pour le détail des essais effectués. On peut les résumer ici en disant que l'oxydimorphine est pratiquement insoluble dans l'éther, le chloroforme, l'éther de pétrole, le tétrachlorure de carbone, le sulfure de carbone, l'acétone, l'éther acétique, le benzène, le tétrachloroéthane et le trichloréthylène. D'après G. BERTRAND [9] elle serait soluble en très faible proportion dans l'alcool éthylique et l'alcool amylique bouillante. D'après LAMAL [37] le meilleur solvant serait l'alcool amylique ammoniacal ; nous avons nous-même trouvé un solvant acceptable dans le chloroforme additionné d'alcool éthylique. La pyridine, la monométhylamine et la triméthylamine, dissolvent l'oxydimorphine au même titre que l'ammoniaque. Nous n'avons pas vérifié sa solubilité dans l'alcool benzylique, signalée par DUBREUIL.

Point de fusion. — BERTRAND et MEYER [9] ont essayé de le déterminer sur la base purifiée, obtenue par évaporation de sa solution ammoniacale. D'après ces auteurs, cette base serait fusible en se décomposant vers $+ 327^{\circ}$ au bloc de Maquenne. A une tempé-

rature de $+ 315^{\circ}$ nous avons déjà observé un noircissement et un boursoufflement du produit.

Pouvoir rotatoire. — Il est lévogyre et la déviation est variable suivant l'alcalinité de la solution examinée. Selon BOUGAULT [12] le pouvoir rotatoire diminue d'abord, passe par un minimum (que cet auteur n'a pas déterminé) et croît de nouveau lorsque l'alcalinité augmente. Aussi convient-il d'indiquer très exactement la quantité d'alcali utilisée pour faire la solution. Nous ne donnons qu'à titre d'indication le résultat obtenu par HESSE : — $198^{\circ}86$ en solution « fortement alcaline ». L'identité des pouvoirs rotatoires de l'oxydimorphine préparée par la méthode au ferricyanure de potassium (BERTRAND et MEYER) et au suc de *Russula delica* a permis à BOUGAULT de conclure à l'identité des corps obtenus au moyen de ces deux méthodes. L'auteur donne une série de déterminations auxquelles on peut se reporter.

Poids moléculaire. — Formule de constitution. — Les analyses de HESSE [38] effectuées sur le produit d'acétylation de l'oxydimorphine, avaient conduit cet auteur à faire du composé étudié une diacétyl pseudomorphine de formule :



DANCKWORTT [39], qui l'analysa également, en fait une tétracétyl pseudomorphine de formule : $\text{C}^{34} \text{H}^{32} (\text{C}^2 \text{H}^3 \text{O})^4 \text{N}^2 \text{O}^6$. BERTRAND et MEYER [9] reprirent ces dosages et complétèrent ces données par l'étude cryos-

copique du produit acétylé et du chlorhydrate. Voici quels furent leurs résultats et leurs conclusions :

« En opérant l'analyse du produit séché dans le vide sulfurique ou à $+ 120^{\circ}$ nous avons obtenu :

Dérivé acétylé employé	Pesé	Déduit
0,2304	0,1260 de H ² O	6,11 % de H
0,2304	0,5772 de CO ²	68,33 de C

« Le calcul donne pour la formule C¹⁷H¹⁵(C²H³O)²NO³; H = 5,78 % et C = 68,63 %, et pour la formule C³⁴ H³² (C² H³ O)⁴ N² O⁶ : H = 6,03 % et C = 68,44 % ; les déterminations cryoscopiques du produit acétylé sont faites dans le benzène, l'acide acétique et le phénol, les poids moléculaires trouvés dans ces trois solvants sont :

Benzène	Acide acétique	Phénol
(K = 50)	(K = 39)	(K = 74)
698		
710		
695	650	602
704		

« Les calculs donnent pour poids moléculaire du produit acétylé 367 ou 736 suivant qu'on adopte la formule en C¹⁷ ou en C³⁴.

« Sauf les valeurs obtenues pour le benzène qui concordent bien avec la formule en C³⁴ les autres sont un peu trop basses ; elles se rapprochent plus toutefois de la valeur correspondant à la formule en C³⁴... »

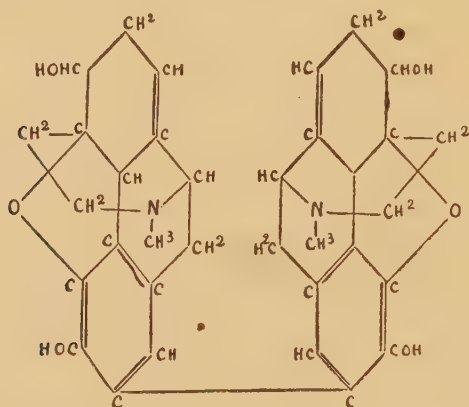
La méthode ébullioscopique, appliquée au dérivé acétylé en solution dans le chloroforme et le benzène

donne respectivement comme poids moléculaire du dérivé étudié 576 et 622. Les essais avec le chlorhydrate donnent un poids moléculaire qui, compte tenu de l'influence de la dissociation du sel, justifie la formule en C^{34} . « L'ensemble de ces résultats montre que la pseudo-morphine est une base qui, à l'état libre, présente à un très haut degré la propriété de former des agrégats moléculaires au sein de ses dissolutions... il paraît en être autrement de son chlorhydrate et de son dérivé acétylé. Le chlorhydrate donnerait avec l'eau une solution à peu près complètement dissociée, comme le fait le chlorhydrate de morphine. Dans cette solution, deux molécules d'acide se trouveraient en présence d'une molécule d'oxydimorphine, dont la formule serait alors $C^{34} H^{36} N^2 O^6$. Le dérivé acétylé donne des valeurs un peu basses, mais concordant, elles aussi, avec la formule en C^{34} . »

Si l'on adopte cette formule en C^{34} l'oxydimorphine cristallise avec 3 molécules d'eau, qu'elle perd d'après G. BERTRAND, lorsqu'on la chauffe à $+ 150-160^{\circ}$ dans un courant de gaz carbonique sec, pendant trois à quatre heures. Le produit ne subit aucune décomposition.

Nous ne reproduisons pas ici les raisons qui conduisirent VON GERICHTEN [8] à attribuer à l'oxydimorphine la formule reproduite à la page suivante. Cette formule montre bien que cet alcaloïde, conformément à la supposition de POLSTORFF, « peut être considéré comme dérivant de deux molécules... et seulement de

deux molécules de morphine ayant perdu chacune un atome d'hydrogène » (BERTRAND et MEYER).



Les propriétés chimiques de l'oxydimorphine sont fort incomplètement connues et cela n'a rien de surprenant étant donnée la complexité de sa molécule. Les seules qui aient retenu l'attention des chimistes sont précisément celles qui ont permis à VON GERICHTEN, à DANCKWORTH, à BERTRAND et MEYER d'établir la formule qu'on vient de lire ; leur énoncé serait dans ce travail de toxicologie d'un intérêt restreint, nous n'y insisterons pas. Nous avons vu, au chapitre premier, page 19, quelle était l'action des agents oxydants violents ; nous parlerons ici de l'action de l'hydrogène sulfuré, du gaz sulfureux, de l'hydrogène naissant. D'après HESSE, aucun de ces réducteurs n'altère l'oxydimorphine. Les ferments hydrolysants (pepsine, émulsine) n'altéreraient pas l'oxydimorphine, (DUBREUIL, thèse, page 80). L'oxydimorphine se combine aux acides en donnant des sels définis.

Etude de quelques sels

Chlorhydrate. — On l'obtient en dissolvant à chaud l'oxydimorphine dans de l'eau additionnée d'une quantité d'acide chlorhydrique légèrement supérieure à la quantité théorique. Par refroidissement le sel cristallise en cristaux aciculaires, biréfringents.

Après lavage et redissolution dans l'eau tiède ces cristaux donnent des solutions qui, par refroidissement ou évaporation, laissent déposer des cristaux de forme « carrée » et qui ne sont pas biréfringents. Si, à une solution saturée de chlorhydrate « carrée » ne présentant pas trace de cristallisation, on ajoute la moitié de son volume d'acide chlorhydrique pur, on voit apparaître au bout de peu de temps des cristaux de chlorhydrate aciculaire. DUBREUIL avait déjà signalé l'existence de ces deux formes de cristaux et indiqué le moyen d'observer sous le microscope le passage de l'une à l'autre. « Si, dans le champ du microscope on a des cristaux carrés délayés dans l'eau distillée, la perfusion sous la lamelle d'une goutte d'HCL normal montre : d'abord la désagrégation des cristaux carrés, puis lentement leur remplacement par des cristaux aciculaires... Quand la réaction est terminée, la perfusion d'une goutte de lessive de soude à 1 % produit le phénomène exactement inverse, avec apparition lente des formes carrées remplaçant lentement les formes en navette. Les réactions peuvent se refaire alternativement. Un excès de NAOH précipite la base oxydimorphine ».

Nous avons vu (chapitre premier, page 30), que la

méthode de BOUGAULT au suc de Russule permettait d'obtenir directement, à partir du chlorhydrate de morphine, le chlorhydrate d'oxydimorphine cristallisé en tablettes « carrées ». Lorsque nous parlerons du chlorhydrate d'oxydimorphine, nous aurons toujours en vue ce chlorhydrate « carré ». D'après POLSTROFF, le chlorhydrate cristallise avec 2, 4 ou 6 molécules d'eau. Le sel à 6 molécules d'eau se produisant lorsqu'on précipite une solution acétique de la base par le chlorure de sodium. A $+125^{\circ}$ l'eau de cristallisation se dégage entièrement ; on obtient un produit auquel SCHUTZEMBERGER [5] attribue la formule $C^{34}H^{38}N^2O^8, 2HCl$.

La solubilité du sel dans l'eau varie avec la température. Elle est de 10 % à $+37^{\circ}$ (DUBREUIL), de 1/70 à $+20^{\circ}$ (BOUGAULT) nous l'avons nous-même trouvée égale à 1,07 % à $+15^{\circ}$.

DUBREUIL indique une solubilité différente pour le chlorhydrate « carré » et pour le chlorhydrate aciculaire. Nous ne pensons pas qu'il faille établir cette distinction, le sel aciculaire obtenu en milieu chlorhydrique n'étant pas défini.

La forme des cristaux de chlorhydrate aciculaire varie avec l'acidité du milieu. Cette forme se rapproche d'autant plus du « carré » que l'acidité du milieu est plus faible, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'examen de la figure 3, page 41, représentant trois aspects du chlorhydrate d'oxydimorphine obtenu dans trois solutions d'acidité décroissante de a à c. La forme arrondie des cristaux pourrait provenir, d'après le Professeur LONGCHAMBON, qui a bien

voulu les examiner, d'une série de cristallisations et de redissolutions, ayant lieu sous des influences mal définies. Cet aspect disparaîtrait si l'on pouvait observer le cristal à un grossissement suffisant, ou si les cristallisations et redissolutions successives s'étaient produites très lentement. On verrait alors le cristal sous l'aspect représenté à la figure 4, page 41, que nous n'avons pu observer nettement qu'une fois, sur une préparation de benzène-sulfonate d'oxydimorphine, sel donnant lieu aux mêmes phénomènes que le chlorhydrate.

Il semble résulter de nos observations que la forme « carrée » est en réalité une forme losangique, les angles que forment les faces entre elles étant très voisins de 90° . Nous n'avons pas pu faire de déterminations exactes ; les seules mesures que nous ayons pu faire, avec des procédés de fortune, nous ont donné les valeurs 95° et 85° . Nous ne les donnons d'ailleurs que sous toutes réserves.

Le point de décomposition (on ne saurait parler de point de fusion) du chlorhydrate d'oxydimorphine est de $+ 350^{\circ}$ au bloc de Maquenne (BERTRAND et MEYER).

Sulfate

Nous avons fait sur le sulfate (moins facilement toutefois qu'avec le chlorhydrate) les mêmes remarques quant à la forme cristalline et à la biréfringence. Les cristaux se présentent le plus souvent en petites aiguilles incolores, groupées concentriquement. Ce

sel contient 6 molécules d'eau s'il provient de la précipitation du chlorhydrate par le sulfate de sodium, et 8 après reprise à l'eau bouillante (POLSTORFF). La solubilité dans l'eau est très-faible ($1/422^{\circ}$ à $+20^{\circ}$, d'après HESSE et $1/500$ d'après BOUGAULT).

BOUGAULT [12] met à profit la faible solubilité du sulfate d'oxydimorphine pour séparer cet alcaloïde de la morphine, dans un mélange. Mais la précipitation du sulfate d'oxydimorphine ne se fait que dans des solutions suffisamment concentrées, ce qui restreint l'application de ce procédé.

L'hydrate, l'azotate, le chloroplatinate d'oxydimorphine ont été étudiés par SCHUTZENBERGER [5] ; le chromate, l'oxalate, le tartrate, le bromhydrate, le chloromercurate, et le chloroaurate par HESSE [40].

Dans le dessein d'obtenir un sel plus soluble que le chlorhydrate, nous avons, sur les conseils de A. LEULLIER, préparé et étudié le benzène-sulfonate d'oxydimorphine et l'application à la recherche toxicologique de la méthode de G. FLORENCE nous a conduit à faire l'étude du trichloracétate.

Benzène-sulfonate

Préparation. — L'oxydimorphine est traité par deux molécules d'acide benzène sulfonique et quantité suffisante d'eau pour amener la dissolution, à chaud (1). On filtre le liquide bouillant. Par refroidis-

(1) Lorsque cette préparation est faite à partir de la base brute obtenue par la méthode de DENIGÈS, l'action de l'acide benzène sulfonique à chaud, amène un dégagement de HCN sensible à

sement le Benzène sulfonate d'oxydimorphine cristallise. On le recueille sur filtre plissé, puis on le lave, sur le filtre même, d'abord à l'eau distillée froide, puis à l'alcool à 95° jusqu'à ce que le filtrat soit incolore, et enfin à l'éther. On obtient des cristaux légèrement jaunâtres. Une nouvelle cristallisation dans l'eau donne un produit parfaitement incolore. Les eaux-mères évaporées à un volume convenable, laissent déposer de nouveaux cristaux sensiblement plus colorés que ceux provenant de la première cristallisation.

Caractères. — Le benzène-sulfonate d'oxydimorphine se présente sous la forme de petits cristaux incolores, losangiques, aux contours le plus souvent arrondis, comme cela a lieu pour le chlorhydrate (voir fig. 3, page 41). Ces cristaux sont biréfringents et possèdent le pouvoir rotatoire.

I. — Détermination du pouvoir rotatoire spécifique, en solution aqueuse :

Substance : 1 gr. 50 = p.

Volume : 100 cc. = v.

Température : + 20°.

Longueur du tube : 2 cm. = l.

Angle de rotation (moyenne de trois mesures) : 2°32, soit A=2°53 centièmes.

$$\alpha_D = \frac{A \ v}{l \ p} = \frac{2,53 \times 100}{2 \times 1,50} = - 84.33$$

l'odorat. Il en est de même lorsqu'on prépare le chlorhydrate d'oxydimorphine. Dans les deux cas, il reste une partie insoluble dans les acides dilués et qui, calcinée, donne un résidu d'oxyde de cuivre. (Voir aussi, à ce sujet, ce qui est dit au chapitre I, page : 23 .)

2^e détermination :

$p=1$ gr., $v=100$ cc., température $+22^{\circ}$, $l=2$ dm.

Angle mesuré (moyenne de trois déterminations) :

$$1^{\circ}40, \text{ soit } A=1^{\circ}666 \text{ et } \alpha_D = \frac{1,66 \times 100}{2 \times 1} = 83^{\circ}33.$$

Analyse.

1^o Eau. — Le produit lavé à l'alcool puis à l'éther retient encore une certaine quantité d'eau qu'il perd à l'étuve à $+100^{\circ}$.

I. — <i>Prise d'essai</i>	0,520
Poids après dessiccation jusqu'à poids constant (3 h. environ)	0,481
Perte	0,039

$$\text{Perte \% : } \frac{0,039 \times 100}{0,520} = 7,5.$$

II. — <i>Prise d'essai</i>	0,500
Poids après dessiccation jusqu'à poids constant	0,4615
Perte	0,0385

Perte % : 7,7.

Moyenne des deux déterminations = 7,6 %.

Chiffre théorique calculé pour la formule :



2^o Dosage du soufre. — La méthode employée est celle de LIEBIG et de DU MÉNIL. Dans un creuset d'argent, on place :

KOH pure : 7 parties ;

NO³K pur : 1 partie.

On fait fondre avec quelques gouttes d'eau. Après refroidissement on introduit la substance, pulvérisée, et l'on chauffe jusqu'à début de fusion. On divise la substance en la remuant au moyen d'une spatule en argent. On élève la température lentement jusqu'au rouge, en évitant les projections. On arrête l'opération lorsque le mélange, refroidi, est parfaitement incolore. Après refroidissement du creuset, on reprend la masse par de l'eau bouillante, on lave avec soin le creuset et on réunit toutes les eaux de lavage dans un bécher. On sature d'acide chlorhydrique les liquides aqueux ; s'il se produit un précipité (dû à la dissolution de l'argent du creuset) on filtre pour l'éliminer. On précipite l'ion SO^4 par $\text{Cl}^2 \text{Ba}$ à l'ébullition, recueille le précipité sur filtre sans pli, lave jusqu'à disparition de la réaction du chlorure sur le filtrat et calcine dans un creuset de platine taré le filtre et le précipité préalablement desséché à l'étuve (d'après MEYER [41] : Analyse et détermination de la constitution des composés organiques, t. 1, p. 287).

Résultats du dosage du soufre :

I. — Prise d'essai (produit sec)	0,231
$\text{SO}^4 \text{Ba}$	0,117
S %	6,95

S calculé pour la formule :



II. — Prise d'essai (produit sec)	0,225
$\text{SO}^4 \text{Ba}$	0,1084
	} 0,1106

S %	{ 6,6 6,7
-----------	--------------

Théorie = 7,2.

3° *Azote*. — Nous avons employé pour la destruction de la matière organique la méthode de KJELDAHL modifiée par SISLEY [42].

« 0 gr. 50 à 1 gramme de substance sont chauffés dans un matras en pyrex de 250 cc. avec 0 gr. 50 de $\text{SO}^4 \text{ Cu}$ anhydre, 10 gr. de sulfate de potassium et 20 cc. d'acide sulfurique à 66°. On chauffe d'abord avec précaution et, quand le mélange ne mousse plus, on chauffe vivement... la fin de l'attaque est indiquée par la coloration bleue de l'essai. » Dans nos essais la destruction de 0 gr. 2785 de produit a demandé environ trois heures de chauffage. Pour la distillation de l'ammoniaque, nous nous sommes servi de l'appareil de PARNAS et WAGNER, maintenant trop connu pour qu'il soit utile de le décrire ici. Voici quels ont été nos résultats :

Prise d'essai (produit sec) 0,2785

N trouvé % 0,45

N calculé pour la formule :

$\text{C}^{34} \text{H}^{36} \text{N}^2 \text{O}^6, 2\text{C}^6 \text{H}^5 \text{So}^3 \text{H} = \dots\dots\dots 3,16$

Devant des résultats aussi faibles, nous avons craint un défaut d'étanchéité dans les joints de l'appareil de PARNAS et WAGNER. Un second dosage, effectué en prenant toutes les précautions nécessaires, nous a donné exactement le même chiffre. C'est donc la méthode elle-même qu'il faut incriminer. On sait d'ailleurs qu'elle est inapplicable à certains corps. Tel est le

cas de l'antipyrine par exemple et de la morphine. Un dosage d'azote effectué par nous sur cet alcaloïde nous a donné des chiffres meilleurs que dans le cas de l'oxydimorphine, mais malgré tout inacceptables : 3,02 % et 3,08 % d'azote dans le chlorhydrate au lieu de 3,72 chiffre théorique.

Solubilité. — Le benzène sulfonate d'oxydimorphine est soluble dans l'eau qui en dissout 2 gr. 90 % à la température ordinaire (+ 15°). Sa solubilité dans l'alcool éthylique à 95° est faible : 0 gr. 05 % à la température de + 15°. Nous verrons au chapitre IV que cette solubilité est notablement plus forte que celle du tartrate d'oxydimorphine, ce qui permet de remplacer avantageusement l'acide tartrique par l'acide benzène sulfonique, dans le traitement des viscères par la méthode classique de STASS-OTTO (macération dans l'alcool acide).

Trichloracétate

Préparation. — On fait dissoudre à chaud l'oxydimorphine dans une quantité suffisante d'eau portée à la température de + 70 à + 80° et acidifiée par une quantité d'acide trichloracétique légèrement supérieure à la théorie. On prend par exemple :

Oxydimorphine : 10 gr. ;

Acide trichloracétique : 7 gr. (pour 5 gr. 84) ;

lorsque la solution est complète, on filtre et le trichloracétate se dépose par refroidissement sous forme de petits cristaux incolores. On les recueille, les lave une

fois à l'eau distillée froide, puis à l'alcool et enfin à l'éther. Les eaux mères réduites à petit volume laissent déposer de nouveaux cristaux.

Caractères. — Petits cristaux aciculaires, biréfringents, présentant la même particularité que les autres sels aciculaires : leur solution dans l'eau distillée chaude laisse déposer par refroidissement des cristaux de forme « carrée ». L'addition d'acide trichloracétique à la solution limpide de trichloracétate « carré » amène la formation d'un dépôt de cristaux aciculaires, le sel étant d'autant moins soluble que l'acidité du milieu est plus forte.

Les solutions de trichloracétate d'oxydimorphine ont une réaction acide au tournesol et à la phtaléine. Une suspension aqueuse d'oxydimorphine étant neutre à ces réactifs, on conçoit que l'on puisse, par un simple dosage acidimétrique, déterminer la quantité de sel dissous.

Si l'on attribue au sel la formule $C^{34} H^{36} N^2 O^6$, $2 CCl^3 COOH=889$, on voit qu'un centimètre cube de solution alcaline décinormale correspond à $889/20.000=0$ gr. 04495 de trichloracétate d'oxydimorphine.

Vérification :

1. — Prise d'essai : 0 gr. 50 en solution dans 100 cc. d'eau distillée portée à $+ 50^{\circ}$.

Nombre de cc. de NAOH N/10 employés pour virage au rouge de la phtaléine : $n = 10$ cc. 75.

Ces n cc. correspondent à $10,75 \times 0,04495 = 0$ gr. 483 de sel.

$$\text{Erreur \% : } \frac{(0,5 - 0,483) \times 100}{0,5} = 3,4.$$

II. — Prise d'essai : 0 gr. 50.

NAOH N/10: n=10 cc. 65.

Soit $10,65 \times 0,04495 = 0,479$.

Erreur : 4,2 %.

Perte à + 100°.

I. — Prise d'essai 0,500

Poids après 3 h. à l'étuve à + 100° 0,3345

Perte 0,1655

Soit perte % = 33,1.

II. — Prise d'essai 0,500

Poids après 4 h. à l'étuve à + 100° 0,327

Perte 0,173

Soit perte % = 34,6.

Le sel se colore en jaune-ocre pendant son séjour à l'étuve. Si on essaye alors de le remettre en solution on constate que cette opération est devenue impossible ; on obtient une suspension présentant une très faible acidité, c'est ainsi que les résidus I et II pesant respectivement 0 gr. 3345 et 0 gr. 327 ont nécessité 0 cc. 45 et 0 cc. 3 de NAOH N/10 pour virage de la phtaléine. Ceci indique que dans les résidus I et II existaient encore des quantités de sel acide respectivement égales à $0,45 \times 0,04495$, soit 0 gr. 020, et $0,3 \times 0,04495$ soit 0 gr. 013.

On voit par ce qui précède que le trichloracétate d'oxydimorphine porté à l'étuve à + 100° pendant un temps suffisant se dissocie et perd ses deux molécules d'acide trichloracétique en laissant un résidu d'oxydimorphine insoluble.

Si l'on se reporte à la formule donnée plus haut, on voit que la molécule de trichloracétate d'oxydimorphine contient un pourcentage d'acide CCl_3COOH

$$\text{égal à } \frac{331 \times 100}{881} = 36,8 \text{ \%}.$$

Ce qui, aux erreurs d'expérience près et compte tenu de la quantité de sel non encore dissociée, correspond aux pourcentages de pertes donnés par l'analyse.

Une autre preuve de la dissociation du trichloracétate à chaud est donnée par le fait suivant : si l'on maintient à la température du bain-marie pendant plusieurs heures, une solution aqueuse saturée de trichloracétate d'oxydimorphine, il se forme peu à peu un précipité cristallin, insoluble dans l'eau, et présentant tous les caractères de l'oxydimorphine basique.

Solubilité. — On prépare une solution aqueuse saturée de trichloracétate, à la température de $+50^\circ$. On laisse refroidir jusqu'à $+16^\circ$. Après être demeurée trois heures à cette température, la solution est filtrée, 20 cc. de cette solution donnent un résidu de :

Pour une première opération : 0,1615, soit 0,80 % ;

Pour une deuxième opération : 0,154, soit 0,77 %.

Moyenne : 0,78 %.

La solubilité du trichloracétate d'oxydimorphine dans l'eau distillée à $+16^\circ$ est donc de 0,78 % ; le trichloracétate d'oxydimorphine est très légèrement soluble dans l'alcool à 95° . A la température de $+15^\circ$, 100 cc. en dissolvent 0 gr. 05 environ.

*
**

En résumé, l'oxydimorphine est une base cristallisée remarquable par ses faibles solubilités dans la plupart des solvants. L'eau de chaux la dissout en assez forte proportion, mais cette solution n'est pas stable. La forme des cristaux des sels d'oxydimorphine est sous la dépendance de l'acidité du milieu. Les sels cristallisés en aiguilles sont seuls biréfringents. La base et les sels recristallisés dans l'eau distillée ont une forme carrée et ne sont pas biréfringents. Le sel le plus intéressant par ses solubilités semble être le benzène-sulfonate dont nous donnons une analyse.

CHAPITRE III

Réactions d'identité de l'oxydimorphine

Les réactions d'identité de l'oxydimorphine peuvent se diviser en deux groupes :

- a) *Réactions de précipitation.*
- b) *Réactions colorées.*

A. — Réactions de précipitation

I. — *Réaction de Grimbert et Leclère*

Nous avons vu au chapitre précédent que l'oxydimorphine basique était un corps qui pouvait être considéré comme pratiquement insoluble dans l'eau. C'est ainsi que les solutions de chlorhydrate, ou de benzène-sulfonate, destinées aux injections hypodermiques, ne peuvent être faites que dans l'eau distillée rigoureusement neutre. La présence de sels alcalins ou alcalino-terreux dans l'eau non distillée amène une

précipitation immédiate de la base, chose qui n'a pas lieu lorsqu'on fait des solutions de chlorhydrate de morphine qui ne précipitent qu'après 24 heures. Nous verrons au chapitre VII, que cette propriété nous a toujours empêché de déterminer la toxicité de l'oxydimorphine sur les épinoches ou les poissons-chats, alors que cette détermination est possible pour la morphine.

Certains complexes formés à partir de la base partagent naturellement cette remarquable insolubilité : GRIMBERT et LECLÈRE [43] ont particulièrement étudié, de ce point de vue, les propriétés du complexe oxydimorphine-ferricyanure de potassium. On sait que le ferricyanure de potassium est un réactif général de précipitation des alcaloïdes. Dans le cas de l'oxydimorphine la sensibilité de cette réaction de précipitation est accrue lorsque le ferricyanure de potassium est additionné d'acétate de sodium. Voici l'expérience type de GRIMBERT et LECLÈRE :

1 cc. d'une solution aqueuse au 1/10.000 de chlorhydrate d'oxydimorphine, additionné de cinq gouttes d'une solution aqueuse de ferricyanure de potassium à 1 %, donne un louche très faible.

1 cc. d'une solution au 1/10.000 de chlorhydrate d'oxydimorphine additionné de cinq gouttes de solution aqueuse d'acétate de sodium à 10 %, reste limpide.

Si l'on mélange les deux solutions, le trouble produit est très net. Si l'on additionne la solution d'oxydimorphine d'un mélange, préparé à l'avance, de cinq gouttes de solution de ferricyanure à 1 % et de cinq gouttes d'acétate de sodium à 10 %, de façon à obte-

nir un volume total de 1 cc., le trouble est encore net, même lorsque l'oxydimorphine se trouve à la dilution de 1/20.000. Les auteurs précités indiquent ce taux comme limite de sensibilité de la réaction.

D'après GRIMBERT, le précipité ferricyanure-oxydimorphine, lavé, repris par l'eau chlorhydrique et neutralisé par le bicarbonate de potassium, donne un précipité de base se colorant en rouge lorsqu'on l'additionne de réactif formolé (voir plus loin : réactions colorées, page 71). Nous n'avons jamais observé cette coloration rouge d'emblée, mais une coloration verte qui s'explique du fait de la présence de traces de ferricyanure (voir : réaction de A. Leulier et Dubreuil, page 72). Ce n'est qu'à la troisième purification que la coloration rouge apparaît immédiatement.

L'avantage de la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE consiste dans la rapidité de l'apparition du louche qui se produit immédiatement, même à la dilution de 1/20.000. L'addition de bicarbonate de sodium à une solution au 1/20.000 d'oxydimorphine amène bien une précipitation de la base, mais l'apparition de précipité moiré se fait plus lentement (environ cinq minutes). Il est vrai que, dans ce cas, la base recueillie par centrifugation n'a pas besoin d'être purifiée et donne directement, lorsqu'on l'additionne de réactif formolé, la coloration rouge signalée par GRIMBERT et LECLÈRE.

Notre objet étant de différencier nettement l'oxydimorphine de la morphine sur un résidu d'extraction des viscères, nous nous sommes demandé si la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE était encore valable

lorsque l'oxydimorphine se trouvait en présence d'un grand excès de morphine. Notre premier soin a été d'étudier l'action du réactif de GRIMBERT et LECLÈRE sur la morphine pure.

Le ferricyanure de potassium ne donne, avec la morphine, aucun précipité, même lorsque celle-ci est au titre de 1 %. L'acétate de sodium, après douze heures environ, amène la formation d'un précipité cristallin de morphine. Nous avons ensuite étudié l'action de mélange acétate-ferricyanure sur des solutions de titre variable en morphine, en nous plaçant dans les conditions indiquées pour la recherche de l'oxydimorphine. Nous avons vu, chaque fois, apparaître un précipité, comme dans le cas de l'oxydimorphine, mais à des concentrations supérieures. Nous avons alors noté, pour chaque dilution, la vitesse d'apparition du précipité et son abondance.

Voici les résultats obtenus :

Titre de la solution de chlorhydrate de morphine	Temps au bout duquel est apparu le louche ou le précipité	Aspect ou volume du précipité
1/40	2 min.	++++++
1/50	1 min. 30 sec.	+++++
1/75	1 min. 15 sec.	++++
1/100	1 min.	+++
1/200	1 min. 15 sec.	++
1/400	1 min. 31 sec.	+
1/500		+
1/750	1 min. 45 sec.	+
1/1.000	2 min.	+
1/2.000	4 min.	louche

De l'examen de ce tableau, il ressort que c'est pour une concentration de 1/100 en chlorhydrate de mor-

phine que le précipité apparaît le plus vite. Il est d'autant plus abondant après le même temps (dix minutes) que le titre de l'alcaloïde est plus fort.

Le précipité obtenu, examiné au microscope, présente tous les caractères de l'oxydimorphine basique. Lavé plusieurs fois par centrifugation, transformé en chlorhydrate et la solution chlorhydrique étant alcalinisée par le bicarbonate de sodium, il se produit les ondes moirées caractéristiques de l'oxydimorphine. La transformation en sulfate donne également les cristaux aciculaires biréfringents caractéristiques de l'oxydimorphine. Toutes les réactions colorées (voir paragraphe B) sont également positives. On se trouve donc en présence d'un réactif qui, *non seulement détecte l'oxydimorphine lorsqu'elle existe, mais la crée lorsqu'elle n'existe pas*. Remarquons toutefois qu'à un titre inférieur à 1/20.000 la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE ne donne plus de précipité avec la morphine, bien qu'elle en donne encore et très nettement avec l'oxydimorphine. Dans le cas où le résidu alcaloïdique examiné contiendrait l'oxydimorphine à un taux inférieur à 1/20.000 et la morphine à un taux supérieur à 1/2.000, on pourrait attribuer à la présence d'oxydimorphine un précipité qui ne serait dû qu'à la morphine.

Nous avons vu au chapitre premier que l'oxydation de la morphine en milieu alcalin conduisait à l'oxydimorphine. En particulier G. BERTRAND et MEYER préparent l'oxydimorphine par oxydation d'un morphinate alcalin au moyen du ferricyanure de potassium. Or, nous avons vu que l'acétate de sodium précipite

la morphine à partir d'une solution de chlorhydrate. Dans la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE on se trouve exactement dans les conditions de la préparation selon la méthode de G. BERTRAND. Ces remarques nous ont permis de modifier légèrement cette méthode et de préparer rapidement de l'oxydimorphine sensiblement pure avec des rendements de 80 % environ (voir page 33).

II. — *Autres réactions de précipitation*

DUBREUIL rapporte que la formation de picrate, qu'il essaya de réaliser en suivant la méthode indiquée par POPOFF [44] est impossible à partir de l'oxydimorphine. Nous avons repris ces essais en variant les conditions expérimentales. Nous n'avons jamais pu obtenir que des amas granuleux, ne présentant pas trace de cristallisation et dont l'aspect, au microscope, ressemble à s'y méprendre à celui des dépôts d'urate de soude des urines. Les modifications apportées à la méthode de POPOFF, par BARILLOT, SURRE et surtout NELSON et Mlle LÉONARD [45] ne donnent pas, d'après DUBREUIL, de résultats plus engageants.

Les réactions iodobismuthiques et iodomercuriques de FRANÇOIS [46] [47], la réaction donnée par VADAM [48] avec le réactif de BOUCHARDAT donnent également des résultats négatifs. Sur les conseils de A. LEULLIER, nous avons essayé, à la place de l'acide picrique, le dibromoparanitrophénol [49]. Voici le procédé qui nous a donné les meilleurs résultats :

Dans un tube à essais on place une solution alcoolique saturée de dibromoparanitrophénol et on l'additionne du résidu contenant l'alcaloïde ; on ajoute alors, goutte à goutte, de l'eau jusqu'à apparition d'un louche très léger. On amène la cristallisation par friction des parois du tube, au moyen d'une baguette de verre. On obtient, à côté des cristaux prismatiques de dibromoparanitrophénol, des houppes cristallines de dibromoparanitrophénate d'oxydimorphine, d'aspect caractéristique représenté page 41, fig. 5.

Cette méthode n'est pas applicable à l'analyse toxicologique autant parce qu'elle nécessite de grandes quantités d'alcaloïde pour donner des résultats positifs, que parce qu'il est impossible d'isoler et de purifier le sel formé pour en prendre le point de fusion.

B. — Réactions colorées

L'étude critique des différentes réactions colorées de l'oxydimorphine nous a convaincu que les incohérences signalées dans les indications des auteurs (DUBREUIL, thèse, page 94) sont dues à ce que ceux-ci ont employé des oxydimorphines insuffisamment purifiées. Toutes nos réactions ont été faites sur le chlorhydrate préparé à partir d'une base purifiée par lavages et précipitations ainsi qu'il est dit au chapitre premier. Ce chlorhydrate était encore purifié par deux cristallisations successives et constituait une poudre cristalline blanche, donnant des solutions incolores. Les réactions étaient faites, soit sur de petites

parcelles de chlorhydrate, soit sur le résidu d'évaporation d'un nombre déterminé de gouttes de sa solution aqueuse au 1/1.000 ou au 1/10.000. Les réactions données par le chlorhydrate sont en tous points identiques à celles données par les autres sels : sulfate, trichloracétate, benzène-sulfonate et par la base obtenue par précipitation de la solution aqueuse de l'un quelconque des sels au moyen du bicarbonate de sodium.

Ceci étant précisé, on peut reproduire à coup sûr les réactions suivantes :

1° L'acide sulfurique concentré et pur ($d = 1,830$) dissout l'oxydimorphine à froid en donnant une solution incolore qui vire au vert olive par chauffage. Lorsque l'acide sulfurique est porté à une température suffisante pour qu'il émette des fumées blanches, la teinte vire progressivement au brun. L'addition d'eau fait brusquement cesser toute coloration.

2° L'acide nitrique, concentré et pur, colore l'oxydimorphine en rouge-sang et la dissout en donnant une solution rouge orangé s'atténuant à la longue.

3° Le permanganate de potassium à 2 %, l'acide iodique en solution aqueuse au 1/20, le perchlorure de fer dilué et neutre se comportent avec l'oxydimorphine comme avec la morphine.

4° Nous ne citerons que pour mémoire les colorations données par le réactif de DONATH ($\text{SO}^4 \text{H}^2 + \text{CLO}^3 \text{K}$) [10], de TATTERSALL ($\text{SO}^4 \text{H}^2$ et arséniate de sodium, cité par DONATH [10]) de FROEHDE (acide sul-

furique et molybdate de sodium [50]), soit parce que les réactifs sont de préparation délicate et de conservation mauvaise, comme celui de DONATH, soit parce que leur spécificité est douteuse. C'est en particulier le cas du réactif de TATTERSALL « donnant une coloration vert sale à chaud ». La moindre trace de matière organique est susceptible de donner avec l'acide sulfurique à chaud une coloration aussi peu définie que le « vert sale ». Le réactif de FROEHDE donne avec l'oxydimorphine, comme avec la morphine, une coloration violet foncé virant au vert olive. On a signalé, dans le cas de la morphine, que la coloration violette virait au bleu avant de se fixer au vert olive. L'absence de cette teinte bleue intermédiaire caractériserait donc l'oxydimorphine. On sent combien cette réaction est aléatoire.

5° Le réactif méthyl-glyoxalique de DENIGÈS [51] donne avec l'oxydimorphine une coloration verte qui atteint son maximum après une heure environ, mais sans être pour cela très intense, ni très sensible. La vitesse d'apparition de la teinte verte est accrue lorsque l'alcaloïde contient des traces de cuivre (oxydimorphine obtenue par le procédé catalytique de DENIGÈS et insuffisamment purifiée), intensité de la teinte est également augmentée.

Les meilleures réactions sont encore celles données par l'acide sulfurique formolé, additionné ou non d'un oxydant.

6° GRIMBERT et LECLÈRE [43] ont signalé que l'oxydimorphine additionnée d'un réactif constitué par :

$\text{SO}^4 \text{H}^2$ pur concentré ($d=1,830$) 50 cc.

Formol du commerce 1 cc.

donnait une coloration rouge foncée qu'ils dénomment « Rouge de Venise ». La coloration rouge n'est donnée directement que par un alcaloïde pur et en particulier exempt de toute trace d'oxydant. C'est ainsi que l'oxydimorphine brute, préparée par la méthode catalytique de DENIGÈS, ou celle préparée par la méthode de BERTRAND et MEYER, avant qu'elle ait été purifiée par redissolution dans l'ammoniaque, donne d'abord avec ce réactif une coloration verte fugace qui fait place à la coloration du rouge de Venise.

7° A. LEULIER et DUBREUIL [52] généralisèrent cette réaction verte et montrèrent qu'elle était donnée de façon régulière, lorsque le réactif formolé agissait sur l'oxydimorphine en présence d'une trace d'un oxydant quelconque. Voici la technique qu'ils emploient : « On triture une trace d'oxydimorphine avec un agitateur légèrement mouillé d'eau oxygénée. Il importe d'éviter un excès de liquide, car l'eau influe sur la coloration et peut même, si elle se trouve en trop grande abondance, empêcher son apparition... Sur l'oxydimorphine ainsi traitée, on verse une goutte d'acide sulfurique formolé : il se développe une magnifique coloration verte, persistant au moins pendant un quart d'heure. L'eau oxygénée peut être très concentrée, comme le perhydrol, ou diluée comme l'eau oxygénée officinale. »

D'autres oxydants ont été employés, en particulier le bioxyde de baryum, le peroxyde de zinc, le perborate de sodium, le nitrite de potassium cristallisé, le

permanganate de potassium, le ferricyanure de potassium, etc... Les trois premiers ont l'avantage d'être incolores et de ne pas amener une dilution de l'acide sulfurique. Tous produisent le même résultat, à savoir : coloration verte virant au jaune orangé, et cela d'autant plus vite que la quantité d'oxydant ajoutée est plus forte.

Etude détaillée de la réaction de A. Leulier et Dubreuil

A) Influence de la dose de peroxyde ajoutée.

Trois résidus d'évaporation, représentant 1/10 de milligramme d'oxydimorphine basique, sont additionnés l'un d'une goutte de perhydrol, l'autre, d'une goutte d'eau oxygénée à vingt volumes et le troisième, d'une goutte d'eau oxygénée à dix volumes. L'action ultérieure du réactif sulfurique formolé donne, dans le premier cas, une teinte jaune franc, dans le second, une teinte jaune verdâtre et dans le troisième, une teinte verte tirant très légèrement sur le jaune.

B) Influence de la concentration de l'acide du réactif.

Une même quantité d'oxydimorphine basique est additionnée, dans une série de verres de montre, de quantités croissantes d'acide sulfurique pur et de quantités décroissantes d'eau distillée, le tout de façon à obtenir un volume final égal, dans tous les verres de montre. La quantité de peroxyde et d'aldéhyde formique ajoutée étant la même partout, la

teinte se rapproche d'autant plus du jaune que l'acide est plus dilué.

*C) Influence de la concentration du réactif
en aldéhyde formique.*

La quantité d'aldéhyde formique est sans influence sur la coloration « Rouge de Venise » dans la réaction type de GRIMBERT et LECLÈRE. Dans le cas de la réaction de A. LEULIER et DUBREUIL des doses exagérées d'aldéhyde formique empêchent la teinte verte de se produire ; on observe simplement la coloration rouge de Venise, que l'addition ménagée d'eau oxygénée fait peu à peu virer au vert jaunâtre.

Pour éviter les inconvénients signalés et supprimer l'influence perturbatrice de l'eau et d'un excès d'oxydant ou d'aldéhyde formique, nous préférons préparer extemporanément le réactif suivant :

Acide sulfurique pur	100 cc.
Trioxyméthylène pur	0 gr. 50.
Perhydrol	1 goutte.

La coloration verte est immédiate, intense, sans trace d'orangé et persiste pendant plusieurs jours, si l'on a soin d'éviter l'hydratation de l'acide sulfurique.

Remarque

Nous avons observé qu'un résidu d'oxydimorphine, additionné d'une goutte d'ammoniaque, puis de réactif sulfurique formolé (sans perhydrol) donne une coloration verte faible. Le sulfate d'ammoniaque, la

triméthylamine conduisent au même résultat que l'ammoniaque. Bien plus, le cyanure de potassium ou de mercure, ajoutés à de l'oxydimorphine, produisent le virage au vert du réactif formolé. Mais la teinte obtenue n'a jamais l'intensité de celle donnée par l'addition des oxydants. Il y a tout lieu de croire que le mécanisme de ces réactions, obtenues avec des corps si différents, n'a rien de commun avec celui étudié plus haut.

L'avantage de la réaction du « Rouge de Venise » est de pouvoir s'appliquer au dosage colorimétrique de l'oxydimorphine. Un volume donné d'une solution d'alcaloïde pur, évaporé avec soin au B. B. et additionné d'un nombre constant de gouttes de réactif sulfurique formolé, donne une coloration d'autant plus intense que le titre de la solution est plus fort. On peut comparer cette coloration à celle d'un témoin et connaître ainsi le titre de la solution employée. Des traces d'impuretés dans l'oxydimorphine essayée altèrent la coloration rouge, ce qui restreint considérablement l'application de ce procédé de dosage.

Disons, pour terminer l'étude du réactif formolé additionné ou non d'un oxydant, que les colorations rouges et vertes qu'il donne avec l'oxydimorphine permettent de différencier cet alcaloïde de la morphine. En effet, la morphine donne avec le réactif sulfurique formolé employé seul (Réactif de Marquis) une coloration violette intense, virant à chaud au

brun noirâtre, alors que la teinte rouge obtenue avec l'oxydimorphine est stable à chaud.

Additionné de perhydrol, ce même réactif donne avec la morphine une teinte jaune d'or sans trace de coloration verte, *si l'on a soin d'opérer à froid*. En effet, si on traite la morphine par le réactif formolé additionné d'oxydant, on peut observer, à la température du B. M., des trainées vertes qui pourraient prêter à confusion.

8° Une réaction spécifique de la morphine, signalée par DENIGÈS [53] et appliquée par GUYOT [54] au dosage de cet alcaloïde, n'avait jamais été essayée sur l'oxydimorphine. Elle donne cependant des indications utiles, surtout lorsque l'alcaloïde est impur (alcaloïde extrait des viscères). Voici la technique indiquée par ces auteurs : « Le résidu alcaloïdique est additionné de VII gouttes d'acide sulfurique pur, porté une minute au B. M. bouillant ; on laisse refroidir et on additionne de cinq centimètres cubes de solution saturée d'acétate de sodium et II gouttes de solution de bichlorure de mercure à 1 %. Le mélange est versé dans un tube à essai et porté à l'ébullition. Une teinte verte apparaît. On peut la comparer à celle de témoins préparés en même temps, où à des gammes artificielles graduées une fois pour toutes. » (Réaction apomorphinique de DENIGÈS.)

Cette teinte, vert émeraude intense, dans le cas de la morphine, est au contraire *vert olive* dans le cas de l'oxydimorphine ou d'un mélange de morphine et d'oxydimorphine. Dans le cas où, après ébullition du

mélange contenant l'alcaloïde, l'acide sulfurique, l'acétate de sodium et le bichlorure de mercure, la teinte verte n'est pas nette, ou si le mélange est trouble, une simple filtration sur papier élimine les impuretés insolubles et les comparaisons colorimétriques sont possibles sur le filtrat. On dilue celui-ci au moyen d'un mélange de solutions d'acétate de sodium et de bichlorure de mercure dans les proportions indiquées pour effectuer la réaction elle-même.

La limite de sensibilité indiquée par GUYOT (1/50 de milligramme) pour la morphine est loin d'être atteinte dans le cas de l'oxydimorphine qui ne donne une coloration verte appréciable qu'à partir du 1/10 de milligramme. On voit qu'elle est insuffisante lorsqu'il s'agit de caractériser l'alcaloïde extrait des viscères, les résidus étant le plus souvent inférieurs au 1/10 de milligramme.

9° Il n'était pas illogique de penser que l'oxydimorphine pouvait donner, avec l'anhydride acétique, l'acide sulfurique et le chloroforme des réactions colorées analogues à celle de LIEBERMANN. Mais en milieu chloroformique, on n'observe rien de bien net, si ce n'est une coloration rose faible. Par contre, nous avons constaté que l'addition de quelques gouttes d'anhydride acétique, à une solution sulfurique d'oxydimorphine, donne naissance à une magnifique coloration verte. La coloration verte se produit encore si, au lieu d'anhydride acétique, on ajoute simplement de l'acide acétique glacial ; mais la réaction revient au même, car il se forme, comme il est classiquement

admis, un anhydride mixte d'acide sulfurique et d'acide organique.

La réaction atteint sa plus grande sensibilité lorsqu'elle est effectuée de la façon suivante : une parcelle d'alcaloïde est dissoute dans un centimètre cube d'acide sulfurique pur ; la solution est placée dans un tube à essai de petit diamètre en verre incolore ; on fait arriver au-dessus de l'acide sulfurique et sans mélanger, trois gouttes d'anhydride acétique. Il apparaît à la limite de séparation des deux liquides un anneau vert magnifique. Par agitation la coloration gagne toute la masse. Cette coloration ne varie pas par addition d'acide sulfurique concentré. Mais si on verse un excès d'anhydride acétique, on la voit disparaître, l'anhydride acétique réagissant sur l'acide sulfurique en donnant une coloration brune qui voile la teinte verte. L'eau réagit différemment suivant les proportions ajoutées. La coloration verte persiste tant que l'acide n'est pas dilué de moitié. Si cette dilution est dépassée, la teinte vire au vert jaunâtre, puis au rose ; cette teinte rose est stable, quelle que soit la dilution ; en même temps, on observe la formation d'un léger louche. Si l'on additionne cette solution diluée d'acide sulfurique (en prenant soin de refroidir pour éviter un trop grand échauffement), on observe des phénomènes inverses et la réapparition de la teinte verte.

Cette réaction est spécifique de l'oxydimorphine.

En effet, voici ce qu'elle donne avec quelques autres alcaloïdes ou glucoïdes :

Corp essayés		Teinte de l'anneau	Teinte de l'anhy- dride acétique	Teinte de l'acide sulfurique
1° Alcaloïdes de l'opium.	Morphine.	rouge violacé	néant	néant
	Codéine.	bleu violacé	néant	néant
	Héroïne.	mélange : teinte lilas. jaune orangé, par homogénéisation du		
2° Alcaloïdes divers	Strychnine.	néant	néant	néant
	Atropine.	»	»	»
	Pilocarpine.	»	»	»
	Esérine.	»	»	jaunâtre
3° Glucosides	Digitaline.	brun violacé		vert olive
	Ouabaïne.	peu net	jaune verdâtre	rose virant au brun

*Application de cette réaction à la recherche
de l'oxydimorphine en présence de morphine.*

Nous avons constaté que la coloration verte, donnée par l'oxydimorphine, était beaucoup plus sensible que les réactions diverses données, dans les mêmes conditions, par les autres alcaloïdes de l'opium. Avec la morphine, ou la codéine, par exemple, l'anneau n'apparaît nettement que si l'acide sulfurique contient, au moins, un centième d'alcaloïde, tandis que la teinte verte, donnée par l'oxydimorphine, est encore sensible lorsque l'acide sulfurique en contient un cinq millionième. Sur un résidu d'extraction, en opérant avec le moins possible d'anhydride acétique

et d'acide sulfurique, la teinte verte est encore sensible avec 0 gr. 000005 d'oxydimorphine.

Cette constatation faite, nous avons préparé des mélanges de morphine et d'oxydimorphine de titre variable, et nous avons fait sur ces mélanges la réaction acéto-sulfurique. *L'anneau et la coloration verte sont encore visibles lorsque le mélange contient cent fois moins d'oxydimorphine que de morphine.*

Il ne nous a pas semblé qu'il soit possible de dépasser ce taux. Mais ce résultat montre que, si imparfaites que soient les méthodes de séparation de la morphine et de l'oxydimorphine, la réaction acéto-sulfurique permet de retrouver sans conteste celle-ci, même lorsqu'elle est souillée de doses telles de morphine, que toutes les autres réactions sont inapplicables.

CHAPITRE IV

Recherche toxicologique de l'oxydimorphine

L'objet primitif et essentiel de cette étude, étant de rechercher si la morphine se transforme en oxydimorphine dans l'organisme, il fallait d'abord s'assurer si les méthodes générales de recherche des alcaloïdes convenaient à celles de l'oxydimorphine.

Nous avons donc, tout d'abord, adopté la méthode de STASS, modifiée par OTTO, puis par OGIER et KOHN-ABREST [17].

Etude de la méthode de Stass-otto, modifiée par Ogier et Kohn-Abrest

A. — *Rôle de l'acide ajouté à la macération alcoolique des viscères*

On sait que, dans la méthode classique, le choix se porte sur l'acide tartrique, les tartrates d'alcaloïdes étant *à la fois* solubles dans l'alcool et dans l'eau. Or,

BOUGAULT [12] signale que « l'oxydimorphine est d'autant moins soluble dans l'alcool éthylique acidifié par l'acide tartrique que le titre de l'alcool est plus fort ». Cette remarque est importante puisque la dernière reprise de l'extrait des viscères se fait par l'alcool absolu. Cet auteur précise que 100 cc. d'alcool à 96° (alcool « absolu » du commerce) acidifié par l'acide tartrique ne dissolvent pas 0 gr. 01 d'oxydimorphine. Sur les conseils de A. LEULIER, nous avons substitué à l'acide tartrique, l'acide benzène-sulfonique. Le benzène-sulfonate d'oxydimorphine est suffisamment soluble dans l'alcool à 96° (0 gr. 50 0/00) et dans l'eau (3 % à + 15°), pour que la substitution présente des avantages. On peut, ensuite, poursuivre sans difficulté l'application de la méthode d'OGIER-KOHN-ABREST jusqu'à l'obtention d'un résidu de benzène-sulfonate d'oxydimorphine, sensiblement pur.

B. — *Rôle du solvant servant à l'extraction de l'alcaloïde*

De nouvelles difficultés surgissent, lors de la reprise par un solvant neutre, de la solution aqueuse de benzène-sulfonate d'oxydimorphine, alcalinisée par le bicarbonate de sodium. Les recherches de BERTRAND et MEYER [9], de BOUGAULT [12], ont montré que la base était pratiquement insoluble dans l'éther ordinaire, le chloroforme, l'éther de pétrole, le tétrachlorure de carbone, l'acétone, l'éther acétique, le benzène. L'éther acétylacétique ne la dissout pas non plus (DUBREUIL). G. BERTRAND signale qu'elle est

soluble à l'état de traces dans l'alcool éthylique bouillant et en petite quantité dans l'alcool amylique à la température de l'ébullition. Le meilleur solvant serait, d'après LAMAL [37], l'alcool amylique ammoniacal. Bien que DUBREUIL considère que c'est encore là un solvant donnant de très mauvais résultats, c'est cependant le seul qui nous en ait donné de positifs. Son principal inconvénient provient de sa faible volatilité, nécessitant une évaporation très longue. De plus, d'après BERTRAND, « la solution amylique de pseudomorphine paraît subir une décomposition ». La pyridine, la triméthylamine, l'alcool benzylique, le tétrachloroéthane essayés par DUBREUIL sont inutilisables pour des raisons semblables. Pour ce dernier, en particulier, non seulement le point d'ébullition (147°) est trop élevé, mais encore il ne nous a jamais été possible de contrôler les solubilités données, ni d'extraire, avec lui, l'alcaloïde de sa solution aqueuse alcalinisée par le bicarbonate de sodium.

Voici comment furent faits nos essais d'extraction par les différents solvants cités plus haut :

50 cc. de solution de chlorhydrate d'oxydimorphine à 1/10.000 (soit 0 gr. 005 d'oxydimorphine) étaient placés dans une boule à décantation, avec 25 cc. de solvant. On ajoutait quantité suffisante de bicarbonate de sodium pour avoir une alcalinité nette au tournesol. On agitait dix minutes ; les 50 cc. de solvant recueillis étaient remplacés par 25 cc. de solvant neuf. Deuxième agitation de dix minutes et soutirage du solvant. Enfin, dernière reprise par 25 cc. de solvant neuf. Les trois portions, soit en tout 100 cc. étaient réunies, filtrées sur papier imbibé au préalable de solvant ; cette première filtration était

suivie d'une seconde pour éliminer toute trace d'humidité. Le solvant était évaporé au bain-marie, à petit volume, et, finalement, divisé sur deux verres de montre. En même temps, on évaporait sur un troisième verre de montre 20 cc. au moins de solvant pur, le résidu servant de témoin. La réaction d'identité employée était celle du « Rouge de Venise » et, à titre de contrôle, la réaction de LEULIER-DUBREUIL.

Dans ces conditions, aucun des solvants essayés (éther, chloroforme, mélange éther-chloroforme, benzène, tétrachloéthane et trichloréthylène) ne nous ont donné de résultats positifs.

Remarquons que si l'on ne prend pas la précaution d'éliminer les gouttelettes aqueuses en suspension dans le solvant, par filtration de ce dernier, (ou encore par agitation avec du sulfate de sodium anhydre), les réactions sont régulièrement positives. En effet, ces gouttelettes contiennent de petites parcelles d'oxydimorphine qui se retrouvent dans le résidu. Le solvant, même lorsqu'il ne contient pas de gouttelettes visibles, retient souvent aussi, en suspension, les plus fines parcelles de l'alcaloïde précipité. De là la nécessité des filtrations pour les éliminer. De nombreux essais nous ont convaincu que, lorsque les réactions de l'oxydimorphine sont positives sur le résidu d'évaporation du solvant, c'est, uniquement, parce que celui-ci a retenu mécaniquement de fines parcelles de l'alcaloïde. Il n'y a jamais de *solution* dans le chloroforme, l'éther, etc... On peut s'en convaincre, encore, en agitant, pendant plusieurs heures, la base desséchée avec les solvants. Après un repos de trois à quatre jours, en vase clos, nécessaire pour que les plus fines parcelles se déposent, une certaine quantité du liquide clair, décantée avec soin et évaporée, ne donne aucun résidu et, à plus forte raison, aucune des réactions de l'oxydimorphine. Cette dernière façon d'opérer élimine la possibilité d'une absorption de l'alcaloïde par la matière du filtre.

Le meilleur résultat, dans l'extraction au moyen d'un solvant, a été obtenu en employant un mélange de chloroforme et d'alcool éthylique. Ce procédé, signalé par MARCILLE [55], et appliqué par GUYOT [56], à l'extraction de la morphine, permet d'extraire des traces d'oxydimorphine suffisantes pour pouvoir effectuer, sur elles, les réactions colorées les plus sensibles.

On ajoute à la solution aqueuse, alcalinisée par le bicarbonate de sodium, quantité suffisante d'alcool à 90° pour obtenir un titre alcoolique de 30° environ ; on ajoute alors un volume de chloroforme égal au volume total de liquide ; on agite quinze minutes dans une boule à décantation, on laisse reposer. Le « chloroforme-alcoolique » se rassemble à la partie inférieure. On le recueille. On verse dans la boule à décantation une quantité de chloroforme moitié moindre de celle employée la première fois. On agite avec soin, puis on laisse reposer et soutire le chloroforme alcoolique rassemblé à la partie inférieure de l'ampoule à décantation. Après une dernière agitation avec une quantité de chloroforme égale à la précédente, on réunit les trois portions de solvant, que l'on filtre sur papier. Le filtrat évaporé donne un résidu sur lequel sont faites les réactions. Le seul inconvénient de ce procédé consiste dans le fait que la présence d'alcool amène la solubilisation de quelques-unes des impuretés contenues dans la solution aqueuse, si bien que le résidu d'évaporation du solvant est rarement pur.

Applications de la méthode Stass-Otto-Kohn-Abrest modifiée

Nos essais ont porté sur de la pulpe de muscle ou de foie, et sur du sang ou de l'urine additionnés de quantités connues d'alcaloïde. Voici quels ont été nos résultats :

1. — *Muscles*

Dans ce cas, les résultats étaient positifs lorsque la prise d'essai (20 gr.) contenait plus de un millième de son poids d'alcaloïde.

2. — *Sang*

La présence d'acide benzène-sulfonique amène une sorte de gélification de la masse, qui devient impossible à filtrer. Les reprises de cette masse par l'alcool n'éliminent pas cet inconvénient et les résidus que l'on obtient sont toujours fortement colorés en brun. Nous verrons, plus loin, comment, dans ce cas particulier, l'emploi d'une autre méthode nous permit de tourner la difficulté.

3. — *Foie*

Avec de la pulpe de foie, les inconvénients de l'acidification par l'acide benzène-sulfonique sont les mêmes et la dernière reprise des résidus par le « chloroforme-alcoolique » fait passer en solution dans ce solvant les pigments qui n'ont pas été élimi-

nés. Il est alors sans intérêt de faire, sur le résidu, des réactions colorées.

4. — *Urine*

Par contre, dans le cas de l'urine, la méthode peut être utilement simplifiée. Voici la façon dont nous procédons : L'urine totale, non filtrée, est acidifiée au moyen d'acide benzène-sulfonique. Il faut d'assez grandes quantités d'acide pour arriver à ce résultat ; l'alcalinité des urines de cobaye ou de lapin (les seuls animaux sur lesquels nous ayons expérimenté) étant très forte, sauf dans le cas d'inanition, bien entendu, car l'urine est alors acide naturellement. Dans tous les cas, la neutralité étant atteinte, il faut encore ajouter 1 % environ d'acide benzène-sulfonique. L'urine est alors évaporée presque à siccité, au bain-marie. On laisse refroidir, on reprend par un volume d'alcool à 95° égal à la moitié du volume primitif de l'urine, en s'aidant, si cela est nécessaire, d'une chaleur modérée. La solution alcoolique est filtrée, évaporée au B. M. à siccité ; le résidu est repris une deuxième fois par un volume d'alcool absolu égal à la moitié de celui employé pour la première reprise. On filtre, on lave le filtre à l'alcool absolu et on évapore une dernière fois.

Le résidu acide est dissous dans 50 cc. d'eau et la solution aqueuse est alcalinisée par le bicarbonate de sodium. On ajoute quantité suffisante d'alcool pour avoir un titre de 30° environ (soit 20 cc. d'alcool à 95°) on place le tout dans une boule à décantation. L'épuisement se fait de la façon classique.

Les faits cités montrent que la méthode de STASS-OGIER-KOHN-ABREST, modifiée ainsi qu'il a été dit, n'est cependant pas d'une application générale. Elle est acceptable dans le cas du muscle et de l'urine ; elle reste très mauvaise, sinon impossible à utiliser, lorsqu'on opère sur le sang ou le foie.

Méthode utilisant la déféquation à l'acide trichloracétique

Nous nous sommes alors adressé à la méthode préconisée par G. FLORENCE [56] et qui consiste à additionner le sang ou les viscères pulpés d'un poids de solution aqueuse à 20 % d'acide trichloracétique égal au poids des viscères en expérience. On triture au mortier, on porte quinze minutes au B. M. à + 35°, on filtre sur papier. On lave la masse, par deux fois, avec une solution d'acide trichloracétique à 3 % en employant, chaque fois, un poids de solution égal au tiers du poids des viscères. On réunit le filtrat et les eaux de lavage. Dans la méthode classique, la liqueur acide est alcalinisée par le bicarbonate de sodium et placée dans une boule à décantation. L'alcaloïde est extrait par agitation avec un solvant approprié.

N. J. JOANID [57] a fait, de cette méthode, une étude critique très poussée. Il en résulte que dans les cas de la morphine, de la strychnine et de la nicotine, la quantité d'alcaloïde extraite ne dépasse pas 10 % de celle ajoutée aux viscères, alors que la méthode STASS-OTTO, modifiée par OGIER et KOHN-ABREST, donne

couramment des résultats variant de 90 à 95 %. Malgré cela, cette méthode est la seule qui nous ait donné, dans le cas du sang, des résultats intéressants. Nos expériences étant faites sur le sang de cobaye, c'est-à-dire sur un volume de liquide ne dépassant pas 8 à 10 cc. (1), nous l'avons légèrement modifiée pour la rendre d'application plus aisée.

Le sang, rendu incoagulable par du fluorure ou du citrate de sodium, est placé dans un tube de centrifugeuse de capacité convenable. On ajoute un volume d'acide trichloracétique égal au volume du sang ; on mêle et laisse en contact un quart d'heure au moins. On centrifuge à grande vitesse, de façon à obtenir un culot très réduit, très dur, et qui ne sera pas lavé. Nos expériences nous ont montré, en effet, qu'il y a intérêt à ne pas diluer la solution trichloracétique, et les essais en vue d'extraire la faible quantité d'alcaloïde demeurée dans le culot ont été, deux fois sur trois, négatifs. Le liquide surnageant et clair est filtré toutefois, si cela est nécessaire. Il suffit alors d'alcaliniser le filtrat par le bicarbonate de sodium, pour voir apparaître les ondes moirées, caractéristiques de l'oxydimorphine. L'apparition du précipité d'oxydimorphine est d'autant plus rapide et son volume d'autant plus grand que la quantité d'alcaloïde contenue dans la prise d'essai est plus forte. La base est rassemblée par centrifugation, lavée et caractérisée par ses diverses réactions microcristallines ou colorées.

(1) Le poids de nos cobayes était en moyenne de 350 à 400 gr.

Remarque

Lorsque l'on traite du sang par cette méthode, le filtrat trichloracétique est absolument limpide et incolore. Dans le cas de la pulpe de foie nous l'avons toujours obtenu louche et coloré en jaune avec légère fluorescence verte. Ceci n'est pas un inconvénient très grand et les ondes moirées de l'oxydimorphine sont malgré tout visibles.

Comme il était nécessaire de connaître à quel taux il était possible de déceler l'oxydimorphine dans le sang et dans la pulpe de foie, nous avons additionné un poids connu de chacun d'eux de quantités également connues d'oxydimorphine et nous avons fait subir à cette série de témoins le traitement décrit plus haut, et sur le détail duquel nous ne reviendrons pas. De ces expériences il ressort que l'oxydimorphine est décelable lorsqu'elle se trouve à un taux supérieur à $1/2.000$ dans le sang et à $1/800$ dans le foie.

En résumé, la méthode classique n'est pas applicable à la recherche de l'oxydimorphine dans les viscères, tant à cause de l'insolubilité du tartrate d'oxydimorphine dans l'alcool fort que dans l'impossibilité où l'on se trouve d'extraire l'alcaloïde par un des solvants volatils usuels. Les modifications que nous avons fait subir à cette méthode en vue de remédier à ces inconvénients sont encore insuffisants puisqu'il est impossible de les appliquer dans tous les cas. Nous avons donc réservé l'emploi de la méthode classique modifiée, à la recherche de l'oxydimorphine dans le muscle et dans l'urine. Quant à la méthode à

l'acide trichloracétique, nous avons montré que c'était la seule susceptible de donner quelque résultat dans le cas où l'on recherche l'oxydmorphine dans le foie ou dans le sang. Cet avantage compense son peu de sensibilité.

CHAPITRE V

Recherche de l'oxydimorphine qui a pu se former au cours de l'intoxication par la morphine

- A. — *Considération sur l'intoxication morphinique.*
B. — *Recherche de l'oxydimorphine.*

A. — Considérations sur l'intoxication morphinique

Après avoir découvert la pseudo-morphine, étudié quelques-unes de ses réactions colorées et constaté sa faible activité physiologique, PELLETIER attira l'attention sur la confusion possible qui peut être faite en analyse toxicologique entre cet alcaloïde « ne paraissant pas avoir d'action sur l'économie animale » (MAGENDIE) et la morphine. La possibilité d'une transformation *in vivo* de la morphine en oxydimorphine fut même envisagée, et lorsque MARMÉ [14] déclara avoir retiré cette substance du poumon et du foie d'un

chien morphinisé, l'existence de la transformation fut chose admise. Depuis lors, il n'est pas de traité de toxicologie qui n'en fasse mention. Cependant POUCHET [16], qui rapporte l'observation de MARMÉ, et KOHN-ABREST après lui [17], ne cherchent pas à dissimuler leurs doutes. POUCHET déclare, parlant des expériences de MARMÉ, qu'elles ne lui paraissent pas suffisamment nettes, décisives et nombreuses pour les accepter sans réserve. A notre connaissance, elles n'ont d'ailleurs jamais été reproduites, et l'on peut se demander sur quels caractères fut établie l'identité d'un produit *extrait des viscères* avec l'oxydimorphine récemment découverte. A l'époque à laquelle paraissait le mémoire de MARMÉ (1883) on ne possédait pas de réaction d'identité de l'oxydimorphine et rien ne permettait de différencier ce corps de la morphine. A plus forte raison était-on incapable de caractériser l'oxydimorphine en présence de morphine. Or, le solvant utilisé (alcool amylique) pouvait solubiliser un mélange de ces deux alcaloïdes. ELIASSOW (cité par POUCHET) avait bien décrit un produit de transformation de la morphine, soluble comme elle dans l'alcool amylique et donnant avec le réactif de FRÆHDE une coloration vert ou vert-bleuâtre, mais nous avons vu que cette réaction colorée était donnée à peu de chose près par la morphine (voir Chapitre III, p. 71). A l'heure actuelle les seules réactions qui soient données, dans les traités de toxicologie, sont : la réaction de l'acide sulfurique formolé, et la réaction de GRIMBERT et LECLÈRE. KOHN-ABREST dit en substance : « pour distinguer la morphine de l'oxydimorphine, nous

avons dit que le réactif de MARQUIS (30 cc. d'acide sulfurique concentré et 20 gouttes de formol) donnait avec la morphine une coloration rouge, verte avec les oxymorphines, et plus ou moins violette avec le mélange des deux. On peut, il est vrai, lorsque (chose rare en toxicologie) le résidu est en proportion suffisante, séparer la morphine de l'oxydimorphine en les transformant en sulfate. Le sulfate d'oxydimorphine est insoluble dans l'eau froide. Enfin, en milieu neutre, le ferricyanure de potassium et l'acétate de soude strictement neutralisé, ne donnent pas de précipité avec la morphine, alors qu'ils en donnent avec le chlorhydrate d'oxydimorphine (GRIMBERT et LECÈRE) ⁽¹⁾ ».

Il résulte d'ailleurs de l'étude de la méthode de STASS-OTTO, faite au chapitre précédent, que l'oxymorphine ne peut pas être retrouvée dans le résidu de l'évaporation de l'éther alcalin, pas plus que dans le résidu d'évaporation du chloroforme, car elle y est insoluble. Dans le cas où la recherche de la morphine a été faite de façon correcte, en suivant point par point la technique classique, le problème de la différenciation de l'oxydimorphine et de la morphine ne se pose donc pas.

La transformation de la morphine en oxydimorphine dans l'organisme expliquerait cependant que la recherche de la morphine dans les viscères d'un indi-

(1) Nous rétablissons le texte de façon qu'il exprime un fait conforme à la réalité, le texte est en effet le suivant : « Ne donnent pas de précipité avec le chlorhydrate d'oxydimorphine, alors qu'ils en donnent avec la morphine », ce qui est inexact.

vidu intoxiqué par elle, soit si souvent négative, et cela, même lorsque l'analyse est faite immédiatement après le décès. Nous empruntons encore à KOHN-ABREST, cette phrase dans laquelle s'avoue sans réticence l'impuissance du toxicologue : « On doit être très réservé lorsqu'il s'agit de donner un avis sur le résultat éventuel de l'analyse chimique dans le cas d'un empoisonnement par la morphine. Comme pour bien d'autres alcaloïdes, l'analyse peut conclure à des résultats négatifs, alors même qu'aucun doute possible ne subsiste sur la cause de la mort ».

D'autres modes de transformation de la morphine ont été décrits. Par analogie avec ce qui a lieu pour différents phénols, lesquels s'éliminent sous forme de combinaison avec l'acide sulfurique, on a pensé que la morphine, corps phénolique, pouvait donner naissance dans l'organisme à des dérivés sulfoconjugués (STOLNIKOW [58], MAYER [59]).

L'acide glycuronique donnerait lieu à des phénomènes semblables. Une hydrolyse chlorhydrique des viscères serait alors nécessaire pour détruire ces combinaisons et toute recherche de la morphine devrait, obligatoirement, commencer par cette opération. C'est là le sens des expériences de E. GÉRARD, de DELÉARDE, de RICQUET [60]. Ces trois auteurs donnèrent même une technique précise que nous reproduisons ci-dessous : « On pulpe les organes, la pulpe est additionnée d'eau en quantité égale au poids de l'organe, on acidifie par une quantité d'acide chlorhydrique égale au 1/10 du poids total du mélange. Cet acide a pour but

de décomposer le dérivé sulfoné ou l'éther dans lequel la morphine peut être engagée. On fait digérer pendant deux heures au B. M., on sature par de l'ammoniaque, on agite le mélange à deux ou trois reprises avec de l'alcool amylique saturé d'ammoniaque qui dissout la morphine et l'oxymorphine, on met de côté les liqueurs amyliques, on évapore au B. M. le mélange aqueux, on broie le résidu avec du sable et on traite le mélange par l'alcool amylique ammoniacal. Les liqueurs amyliques ainsi obtenues sont réunies aux précédentes. On les agite alors avec de l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, les alcaloïdes passent dans cette dernière. On sépare l'alcool amylique et on alcalinise par l'ammoniaque la solution chlorhydrique. Cette dernière, agitée à son tour avec l'alcool amylique, lui cède des alcaloïdes purifiés cette fois. On sépare l'alcool amylique, on le distille et avec le résidu on effectue les réactions de la morphine ».

Mais GUYOT (thèse, p. 89) note que ce procédé non seulement ne permet pas d'extraire des viscères de beaucoup plus grandes quantités d'alcaloïde, mais encore conduit à des résidus moins purs que la méthode classique. Pour lui, l'action de l'acide chlorhydrique aurait surtout pour effet, non de régénérer l'alcaloïde entré en combinaison dans l'organisme, mais de produire une meilleure désagrégation des tissus, favorisant la libération de la morphine qui s'y trouve fixée.

Le plus grave reproche que l'on puisse faire à cette technique est que l'évaporation en milieu ammoniacal, qui suit l'hydrolyse, favorise l'oxydation de la

morphine. Cette opération est, en effet, une « oxydation en milieu alcalin par l'oxygène de l'air du même type que les oxydations utilisées dans les préparations de l'oxydimorphine. GÉRARD, DELÉARDE et RICQUET ne craignent pas cependant d'affirmer que leur technique d'extraction de la morphine « empêche la formation d'oxydimorphine ».

Enfin, KOHN-ABREST, qui reproduit cette technique, ajoute : « Il ne nous semble pas que ces objections aient une valeur aussi grande que les auteurs précités le supposent, et nous sommes toujours enclins à considérer que la destruction de la morphine dans l'économie est telle qu'il ne subsiste parfois aucune trace de morphine proprement dite. Quant à reconnaître un alcaloïde par ses produits de transformation, c'est là une tâche devant laquelle plus d'un expert recule à bon droit, de peut de commettre une erreur ».



Tout ce qui vient d'être dit prouve que la plupart des biologistes et des toxicologues ont envisagé, depuis fort longtemps, la transformation de la morphine dans l'organisme. Certains, guidés par des considérations théoriques qui ne sont pas dépourvues de vraisemblance, ont même proposé des méthodes pour déceler la morphine ainsi transformée ; peu se sont attaqués au problème de la nature de la transformation subie par l'alcaloïde, et recherché le lieu où elle s'effectuait.

Cependant, différents travaux, et en particulier ceux de HEGER [13], avaient montré que le foie était capable de retenir divers alcaloïdes. Du liquide de LOCKE,

additionné de nicotine, d'aconitine, de curare, et circulant dans un foie isolé et complètement privé de sang, s'appauvrit en alcaloïde et devient par suite moins toxique. Cette idée qu'un organe pouvait retenir un corps toxique et lui faire perdre ses propriétés nocives conduisit les chercheurs à étudier, pour différents corps minéraux ou organiques, et en particulier pour les alcaloïdes, quelle était leur « localisation ».

Dès 1873, la localisation de la morphine était étudiée par VERHOOGEN [61]. ZUNZ [15] dit à ce propos : « Cet auteur n'eut pas recours à la méthode des circulations artificielles, mais à des injections de doses ultra-toxiques chez des chiens entretenus en vie par respiration artificielle. »

L'analyse comparative des différents organes par la méthode de STASS, faite chez de nombreux chiens soumis à des injections de morphine, montra qu'il n'y avait point de localisation exclusive.

Les dosages effectués par cet auteur et réunis en un tableau imposant sont, cependant, fort difficiles à interpréter, d'abord parce que les quantités de morphine retrouvées sont rapportées au kilogramme d'organe, ensuite parce que le taux de morphine dans un organe donné ne décroît pas, ou ne croît pas, régulièrement en fonction du temps écoulé entre l'injection du toxique et le sacrifice de l'animal, comme on pourrait s'y attendre.

Que faut-il d'ailleurs penser de ces prétendus « dosages de morphine » ? Force nous est d'en faire mention, puisque des chercheurs plus habiles et plus qua-

lifés que nous les ont publiés. Cependant il ne nous semble pas qu'on puisse leur accorder grand crédit, et, à ce propos, on nous permettra de reproduire ici un passage de la thèse de GUYOT [54] qui exprime avec concision, sous une forme quelque peu ironique, une opinion qui nous paraît justifiée : « L'expérience que nous avons acquise au cours de nos recherches nous a convaincu que tout dosage d'alcaloïde dans un examen de viscères ne donne qu'une illusion de précision ; quelle que soit la technique utilisée, quels que soient les soins apportés à son application, les pertes sont inévitables, et, chose plus grave, elles ne sont pas régulières quoi qu'on fasse. Si bien qu'un dosage permet au plus de dire combien on a extrait d'alcaloïde, mais jamais combien d'alcaloïde était contenu dans les viscères ».

Tout ce que l'on peut conclure avec ZUNZ des expériences de VERHOOGEN, c'est que la morphine, peu de temps après l'injection, se rencontre surtout dans le sang. Elle s'accumule dans le foie, tout au moins pendant les trois premières heures de l'intoxication et par suite, sa destruction dans cet organe — en admettant qu'elle ait lieu — porte, au cours des trois premières heures, sur des quantités de toxique bien inférieures à celles fixées dans le même temps. La quantité de toxique fixée par une même masse de tissu, c'est-à-dire l'« affinité » de ce tissu pour le toxique, déterminée trois heures après l'injection, serait maximum pour la moelle osseuse ; viendraient ensuite, par ordre décroissant, le foie, le rein, la rate, le sang et les muscles.

L'étude du sort de la morphine, injectée dans l'organisme animal, fut reprise depuis par de nombreux chercheurs ; nous allons reproduire ici, d'après LAUNOY [62], qui les cite, les résultats auxquels ont abouti MM. YUTAKA TERNUCHI et SOTARO KAI [63] et qui sont les plus récents (1927). Des recherches de ces auteurs, il résulte que :

« a) La morphine *mélangée au sang de lapin n'est pas détruite au moins après une heure* (1). Par ailleurs, on a constaté que la morphine mélangée à du sang normal de lapin, le mélange étant maintenu à 38°, pendant une heure, se distribue également entre les globules et le plasma.

b) Les expériences avec les organes ont permis de conclure que la morphine n'est pas détruite par le foie normal, ni par les poumons, ni par les reins de lapin, au cours d'un séjour à + 38°, pendant quatre heures, *in vitro*.

Dans les expériences où la morphine était injectée par la voie sous-cutanée et recherchée dans l'organisme entier, après la mort volontaire de l'animal, provoquée 3 ou 16 heures après l'injection, on ne trouvait pas de destruction de morphine. Deux cas sont à envisager : le morphinisme aigu et le morphinisme chronique.

Cas du morphinisme aigu. — Ici, la morphine n'est pas facilement détruite comme en font preuve les expériences suivantes, la première se rapportant à un lapin de 2.400 gr. ayant reçu 0 gr. 10 de morphine en

(1) Cette assertion sera discutée au chapitre suivant.

injection sous-cutanée et sacrifié trois heures après, la seconde à un lapin de 2.400 gr. à jeun de 24 heures avant l'injection et qui reçut 0 gr. 10 de chlorhydrate de morphine, l'animal étant également sacrifié trois heures après. Nous condénsons en un seul tableau les résultats des dosages de la morphine :

Matériel testé	Morphine trouvée		% morphine injectée	
	I	II	I	II
Sang, 70 cc.	0,0025	0,0025	3,2	3,2
Urine	0,0068	0,0074	9	9,7
Contenu gastrique .	0,0137	0,0156	18	20,5
Contenu intestinal ..	0	0	0	0
Foie	0,0034	0,0041	4,4	5,4
Estomac et intestin .	0,0191	0,0143	25	18,8
Muscles	0,0260	0,0251	34	33

Chez un animal tué 16 heures après l'injection, les résultats sont analogues, avec cette différence que l'urine est plus chargée en morphine que dans les expériences précédentes. Il faut remarquer que dans l'intoxication aiguë, 30 % de la morphine sont absorbés par les muscles, et le toxique éliminé principalement par les reins. L'intestin n'élimine pas la morphine ; celle qui est fixée par le tissu intestinal retourne au foie, puis de là aux reins ou à l'estomac et enfin aux reins. La morphine qui a été fixée par les parois de l'estomac, passe dans l'intestin où une petite partie est de nouveau absorbée par les cellules intestinales, le reste étant excrété avec les matières fécales. Dans le morphinisme aigu, la protection de l'organisme semble donc assurée par les muscles.

Cas du morphinisme chronique. — Dans le morphinisme chronique, la morphine est graduellement dé-

truite dans le corps et alors l'organisme acquiert graduellement une tolérance. Dans le morphinisme chronique, le contenu musculaire en morphine augmente considérablement, tandis que les viscères deviennent presque libres de l'alcaloïde. De même le sang est plus riche en morphine dans le morphinisme chronique que dans le morphinisme aigu, comme le montre l'expérience suivante : Un lapin de 2.300 gr. a reçu pendant un mois 4 gr. 70 de morphine, la dose minima donnée en une fois ayant été 0 gr. 04 et la dose maxima 0 gr. 34. On a tué l'animal et l'analyse a donné :

Eléments analysés	Morphine trouvée	% de morphine administrée	% total retrouvé
Sang	0,0050	0,13	
Urine	0,3014	8,34	
Contenu gastrique .	0,02	0,60	
			16,36 %
Contenu intestinal.	0,02	0,55	
Muscles	0,13	3,59	
Poumons	0,0015	0,004	
Foie	0,1124	3,11	

De leurs expériences MM. TERNUCHI et KAI conclurent que le morphinisme est dû au pouvoir acquis par l'organisme de détruire la morphine et de l'excréter, et aussi à l'augmentation du pouvoir d'emmagasiner l'alcaloïde dans les muscles. Aussi, même si une grande quantité de poison est injectée d'emblée en une fois, le système nerveux est protégé contre l'attaque ».

Quoi qu'il en soit, les chiffres reproduits plus haut et les conclusions qu'on vient de lire donnent une

idée des modalités de l'action de la morphine sur l'organisme, et, réciproquement, des réactions de l'organisme devant l'intoxication morphinique. C'est dans l'aptitude qu'ont acquis certains groupes de cellules de détruire la morphine que réside l'« accoutumance ». Cette dernière est le résultat de processus compliqués et qu'il n'est pas possible de ramener à la seule destruction ou à la diminution de fixation du toxique par le système nerveux. Lorsque l'accoutumance s'établit, la sensibilité du centre des pneumogastriques persiste, alors que les vomissements, la défécation, la narcose disparaissent peu à peu (Van EGMOND et Van DONGEN [64] [65]). Certains éléments du système neuro-végétatif ne semblent pas touchés par la morphine ; c'est ainsi que le centre cardiaque du vague ne deviendrait pas tolérant au toxique (Van EGMOND [66]).

Ces quelques indications montrent que l'aspect physiologique de la question est pour le moins aussi compliqué que son aspect chimique. Nous relaterons pour terminer cette étude trop brève de l'intoxication morphinique quelques-unes des expériences qui nous semblent le mieux établir le sort du toxique dans l'organisme.

Nous avons vu, plus haut, que les expériences d'HEGER avaient établi d'une façon directe le pouvoir destructeur du foie à l'égard de certains toxiques (nicotine, aconitine, curare). *A priori*, il n'y avait aucune raison pour que cette action destructrice ne s'exerçât également vis-à-vis de la morphine, et, bien avant que les expériences d'ALBANÈSE [67], de DORLEN-

COURT [68], de FABRE [69] aient confirmé l'existence de cette inactivation de la morphine, certains faits militaient en sa faveur : le lapin, qui résiste à de fortes quantités de chlorhydrate de morphine en injections hypodermiques, tombe presque aussitôt dans un état de stupéfaction persistant 2 à 30 heures et se terminant par la mort, si on introduit directement dans son cerveau la dose minime de un milligramme de toxique. Ce mode d'administration supprime en effet toute possibilité de transformation ou de destruction de la morphine par les tissus ou les organes.

L'opinion la plus généralement admise est que la destruction de la morphine a lieu dans le foie. Pour le prouver FABRE [69] réalise une circulation artificielle sur le foie de lapin. Une première canule est fixée à la veine-porte, une seconde dans la veine-cave inférieure, au confluent de la veine sus-hépatique. L'organe est maintenu à la température de $+37^{\circ}$ et lavé au sérum physiologique pris à la même température, jusqu'à ce que le liquide de lavage soit peu coloré. On injecte 20 cc. de solution de chlorhydrate de morphine à 1 0/00 (soit 0 gr. 02) et on maintient l'injection cinq minutes. Au bout de ce temps une injection similaire permet de chasser de l'organe le liquide provenant de la première injection. Celui-ci est réinjecté à nouveau au bout de cinq minutes et ainsi de suite. Une circulation de 40 cc. de solution est réalisée de la sorte. A chaque nouvelle injection un prélèvement est effectué pour essayer les réactions de la morphine. Celles-ci s'atténuent rapidement, et au sixième passage, deviennent négatives. La recherche

de la morphine est faite, non seulement sur le liquide de perfusion, mais dans l'organe lui-même ; les réactions sont négatives dans les deux cas. L'auteur signale en outre que dans toutes les extractions d'alcaloïdes pratiquées, il a été possible d'isoler un alcaloïde précipitable par la potasse, donnant les réactions générales des alcaloïdes mais ne présentant pas la réaction de l'oxydimorphine à l'acétate de sodium et au ferricyanure de potassium ; mais il ajoute avoir séparé du tissu musculaire ou hépatique normal un faible résidu donnant des réactions des alcaloïdes.

La pulpe d'organes frais aurait, d'après FABRE, les mêmes propriétés que le foie entier.

ALBANÈSE [67] avait déjà mis en évidence le pouvoir destructeur du foie pour la morphine et constaté que ce pouvoir varie, chez le chien accoutumé, selon le moment où on le détermine. Il serait peu considérable après chaque injection de l'alcaloïde et augmenterait un à trois jours après celle-ci.

Aussi le foie, surveillant vigilant de la composition du milieu intérieur, acquiert peu à peu, lorsque l'organisme reçoit régulièrement de la morphine, la possibilité de la détruire ; son activité se trouve orientée dans un sens favorable à la défense de l'organisme et nous pourrions dire, sous cette forme concise où l'on se plaisait jadis à exprimer les lois générales de la vie, que « la nécessité crée la fonction ».

Quelle va être, maintenant, la nature de la transformation que le foie fait subir à la morphine pour lui faire perdre sa toxicité ? Guidé par l'analogie, ce fil d'Ariane des savants, on a pensé que l'alcaloïde était

oxydé, au même titre que la plupart des corps sur lesquels le foie exerce son activité. Nous retrouvons là l'hypothèse envisagée au début de ce chapitre et à laquelle les travaux de LAMAL et surtout de MARMÉ semblaient avoir apporté confirmation.

Mettant à profit les réactions colorées très sensibles et spécifiques de l'oxydimorphine, étudiées au Chapitre III et utilisant des méthodes d'extraction susceptibles de permettre l'isolement de cet alcaloïde, nous avons voulu voir si, injectant de la morphine à un animal qui en supporte sans dommage de fortes doses (et qui, par suite, doit la transformer activement), il était possible de mettre en évidence la formation d'oxydimorphine.

B. — Recherche de l'oxydimorphine qui a pu se former au cours de l'intoxication morphinique

Nous avons fait deux séries d'expérience : dans la première, l'animal choisi (cobaye) était intoxiqué brutalement par une forte dose de morphine et sacrifié trois heures après. Dans la seconde, on sacrifiait, trois heures après la dernière injection des animaux « accoutumés » au toxique par injection journalière de morphine.

L'animal était assommé et saigné par section de la carotide. Le sang était recueilli dans un bécher contenant du fluorure de sodium (environ 10 centigrammes pour 10 centimètres cubes de sang). On prélevait

ensuite le plus rapidement possible le foie, les urines (par pression de la vessie) et un échantillon moyen des muscles (fessiers, biceps). Les urines émises depuis le moment de l'injection étaient recueillies dans un verre à pied placé au-dessous des cages.

Les organes étaient hachés avec soin et la recherche toxicologique commencée immédiatement. Nous avons appliqué, soit la méthode classique de STASS-OTTO (recherche de la morphine seule), soit la méthode de STASS modifiée ainsi qu'il a été dit page , soit enfin la méthode de défécation à l'acide trichloracétique. Les réactions de détection de l'alcaloïde sur le résidu final étaient : la réaction de MARQUIS ou la réaction apomorphinique de DENIGÈS (recherche de la morphine), la réaction de LEULIER et DUBREUIL et la réaction acéto-sulfurique (recherche de l'oxydimorphine).

Pour le traitement des urines, tant que nous n'avons pas eu mis au point la technique décrite page 87, nous avons malheureusement opéré en acidifiant l'urine par l'acide tartrique et en faisant l'extraction des alcaloïdes au moyen du chloroforme. Nous indiquerons d'ailleurs pour chaque expérience, quelle a été la méthode suivie et le solvant employé.

EXPERIENCE I

Deux cobayes pesant respectivement 300 et 310 gr. reçoivent en injection sous-cutanée, à 16 heures, dix centigrammes de chlorhydrate de morphine. On les sacrifie à 18 h. 30, les deux animaux étant depuis une heure dans un état de somnolence accusé.

Extraction par la méthode classique de STASS-OTTO ;
solvant utilisé : chloroforme.

MATÉRIEL RECUEILLI	RÉACTION DE MARQUIS	RÉACTION APO- MORPHINIQUE	RÉACTIONS DE L'OXYDI- MORPHINE
Sang des 2 cobayes (14 gr.)	—	douteuse	
Foies des 2 cobayes (25 gr.)	—	—	Toutes les
Echantillon moyen des muscles (30 gr.)	—	—	réactions sont
Urines trouvées dans la vessie (20 cc.)..	+	+	négatives
Urine émise à 17 h. par l'un des co- bayes (7 cc.).....	—	—	

EXPERIENCE II

Trois cobayes pesant respectivement 320, 360 et ? gr. ont reçu chacun, en injection hypodermique, du 8 novembre au 9 décembre inclus, 2 grammes 70 centigrammes de chlorhydrate de morphine. La ration alimentaire de ces animaux pendant tout le temps de l'intoxication a consisté en pain mouillé, carottes, feuilles de choux. Ils résistent bien, leurs poids respectifs, le 9 décembre, sont 250, 320 et 310 gr. Après chaque injection, on observe une période de somnolence pouvant durer quatre heures et plus. Douze heures après, ces animaux sont aussi alertes que des témoins, nourris au même régime, mais non intoxiqués. Les trois cobayes sont sacrifiés le 9 décembre, seize heures après la dernière injection :

Méthode d'extraction classique de STASS-OTTO ; solvant utilisé : chloroforme.

RÉSULTATS

MATÉRIEL RECUEILLI	RÉACTION DE MARQUIS	RÉACTION APO- MORPHINIQUE	RÉACTIONS DE L'OXYDI- MORPHINE
Sang des 3 cobayes (20 gr.)	—	—	
Foies des 3 cobayes (40 gr.)	douteuse	impossible à effectuer (résidu insuffisant)	
Muscles (échantillon moyen, 55 gr.)....	?	+	Toutes les réactions sont négatives
Urines recueillies d' dans la vessie (3 cc. à peine, souillées de sang)	extractions et réactions non faites	extractions et réactions non faites	
Urines de 24 h., re- cueillies à un mo- ment quelconque de l'intoxication (25 nov.-8 déc.)	++	++	

EXPERIENCE III

L'expérience précédente nous ayant montré un léger amaigrissement des cobayes au cours de l'intoxication, nous avons recommencé celle-ci en injectant chaque jour 2 centigrammes de chlorhydrate de morphine, et en pesant les animaux à intervalles réguliers.

Trois cobayes pesant respectivement 340, 300 et 330 grammes reçoivent chacun journellement du 5 au 12 dé-

cembre, deux centigrammes de chlorhydrate de morphine, par voie sous-cutanée. Le 9 décembre, ces animaux pèsent respectivement 275, 270 et 320 gr. Le 12 décembre, on les sacrifie trois heures après la dernière injection. Leurs poids sont alors 250, 275 et 300 gr. Les amaigrissements ont été variables, les animaux en expérience ayant perdu respectivement 26 %, 8 %, 9 % de leur poids.

Extraction par la méthode de G. FLORENCE (défécation à l'acide trichloracétique). Solvant utilisé : chloroforme.

RÉSULTATS

MATÉRIEL RECUEILLI	RÉACTION DE MARQUIS	RÉACTION APO- MORPHINIQUE	RÉACTIONS DE L'OXYDI- MORPHINE
Sang des 3 cobayes (25 gr.)	+	?	
Foies des 3 cobayes (40 gr.)	—	+	Toutes les réactions
Muscles (échantillon moyen, 45 gr.)....	—	+	sont négatives
Urines recueillies d' la vessie	+++	+++	

EXPERIENCE IV

Cette expérience est relative à l'amaigrissement des cobayes sous l'effet de l'intoxication morphinique.

Nous étant avisé que la chute de la température ambiante pouvait avoir une influence sur le développement normal des cobayes en expérience, nous avons recommencé une intoxication de longue durée après

avoir porté les cages de nos cobayes dans un local chauffé où la température était maintenue sensiblement constante (environ 17°).

Voici quels ont été nos résultats ; les chiffres expriment le poids des cobayes en grammes.

JOURS	COBAYES RECEVANT 0 GR. 02 CHLORHYDRATE DE MORPHINE PAR JOUR				TÉMOINS	
	I	II	III	IV	V	VI
3 janvier	280	290	330		190	240
6 —	250	280	310	220	190	240
10 —	250	280	310	155	180	235
15 —	260	290	325	170	mort, non	250
23 —	280	320	330	190	remplacé	280

On voit, par ces chiffres, que l'intoxication morphinique n'amène pas, sauf peut-être après les trois ou quatre injections du début, une chute de poids chez le cobaye.

EXPERIENCE V

Quatre cobayes pesant respectivement 325, 350, 360 et 230 grammes reçoivent chacun, journellement, du 2 au 10 février, deux centigrammes de chlorhydrate de morphine. On les sacrifie le 10, trois heures après la dernière injection ; ils pèsent alors respectivement 325, 340, 340 et 210 grammes. Quatre témoins, non intoxiqués et pesant le 2 février 265, 320, 330 et 305 grammes, pèsent le 10 : 270, 325, 320 et 310 grammes.

Application de la méthode de STASS-OTTO modifiée (acidification par l'acide benzène-sulfonique). Solvant employé: chloroforme alcoolique.

RÉSULTATS

Nous proposant seulement la recherche de l'oxydimorphine, nous essayons la réaction de LEULIER-DUBREUIL et la réaction du rouge de Venise, sur les résidus provenant du traitement du sang, du foie par la méthode décrite au chapitre IV. Toutes ces réactions sont négatives.

EXPERIENCE VI

Devant les insuccès de ces expériences sur le cobaye intoxiqué par de petites doses répétées, nous revenons aux intoxications brutales.

Un cobaye de 300 gr. reçoit par voie sous-cutanée, 20 centigrammes de chlorhydrate de morphine. Après un quart d'heure (au lieu de trois heures dans les expériences précédentes) on tente une ponction cardiaque sous paraffine. Ceci dans le dessein de soustraire la morphine, circulant dans le sang au contact de l'air. Nos expériences nous avaient montré, en effet, dès ce moment, que le sang oxydait *in vitro* la morphine. Nous comptons recueillir ce sang directement dans une solution aqueuse d'acide trichloracétique à 20 % et déceler l'oxydimorphine susceptible de s'être formée, sur le sang déféqué de la sorte. Mais l'opération est mal conduite et l'animal meurt après de violentes contractions de tout le corps. On recueille malgré tout le sang qui s'écoule après section complète de la tête. On obtient ainsi 5 cc. de liquide. Le reste du sang est retrouvé à l'autopsie, sous

forme de deux énormes caillots dans la cavité thoracique. Ces caillots (5 gr.) sont également recueillis. On isole encore le foie et l'on prélève les urines dans la vessie.

Défécation par la méthode de G. FLORENCE. Dans le filtrat trichloracétique neutralisé par le bicarbonate de sodium, il se produit dans le cas du foie et du sang un léger précipité qui est recueilli par centrifugation et lavé. On essaye sur lui la réaction de LEULIER-DUBREUIL et la réaction acéto-sulfurique (voir chapitre III). Pour l'urine on utilise la méthode décrite page 87.

RÉSULTATS

On ne peut mettre en évidence l'oxydimorphine, ni dans le sang, ni dans le foie, ni dans l'urine. Après 48 heures, le filtrat trichloracétique alcalinisé, provenant du traitement du caillot sanguin prélevé dans la cavité thoracique laisse déposer quelques rares cristaux de morphine basique.

EXPERIENCE VII

Elle est faite sur un lapin auquel on injecte, par la veine marginale de l'oreille, dix centigrammes de chlorhydrate de morphine. Peu de temps après l'injection on observe tous les symptômes de l'intoxication morphinique: légère phase d'excitation suivie bientôt de la narcose. L'animal étend derrière lui ses pattes postérieures. Il ne répond à aucune excitation d'origine périphérique. On essaye de procéder à une ponction de la marginale sur l'oreille qui n'a pas reçu l'injection. Devant les échecs réitérés, l'animal est sacrifié et le sang recueilli.

Défécation par la méthode de G. FLORENCE. Traitement décrit au chapitre IV.

RÉSULTATS

On ne peut pas mettre en évidence la formation d'oxydimorphine, mais à l'inverse du cas précédent, la morphine elle-même n'est pas retrouvée dans le sang.

En résumé, tous nos essais en vue de déceler la transformation *in vitro* de la morphine en oxydimorphine ont été négatifs.

CHAPITRE VI.

Action de différents liquides biologiques et de quelques tissus sur le chlorhydrate de morphine *in vitro*

Nous avons vu, au chapitre précédent, que la recherche de l'oxydimorphine dans le cas d'intoxication brutale ou lente par la morphine nous avait toujours donné des résultats négatifs. On peut les attribuer à la très petite quantité de toxique circulant dans le sang des animaux en expérience et aussi au peu de sensibilité des méthodes employées. Il nous a paru plus logique de reprendre ces expériences dans d'autres conditions et de voir tout d'abord si le sérum sanguin, le sang total, le foie ou le muscle pouvaient transformer *in vitro* la morphine en oxydimorphine.

1° *Action du sérum sanguin sur le chlorhydrate de morphine* (A. LEULIER et B. DREVEN) [70].

Si l'on additionne des sérums thérapeutiques, ou des sérums frais, humain ou animal (cobaye) de chlorhydrate de morphine en solution aqueuse, on observe, après un temps variable (de douze à vingt-

quatre heures suivant les conditions de température) une précipitation de morphine basique, cristallisée en fines houppes. On peut recueillir ces cristaux, les laver, faire sur eux les réactions caractéristiques de la morphine.

Toute la morphine n'a pas été précipitée dans ces conditions car on peut extraire du sérum surnageant la quantité de morphine qui y demeurerait dissoute.

2° Action de sérum sanguin additionné d'eau oxygénée, sur le chlorhydrate de morphine

Les résultats sont tout différents si l'on ajoute à ces sérums, en même temps que la morphine, une certaine quantité d'eau oxygénée ; par exemple 2 cc. d'eau oxygénée à dix volumes pour 10 cc. de sérum additionné de dix centigrammes de chlorhydrate de morphine en solution au vingtième.

Dans ces conditions, il se précipite peu ou pas de morphine, mais, au contraire, il apparaît un précipité amorphe qui peut être recueilli par centrifugation, lavé, purifié. *Il présente tous les caractères de l'oxymorphine*, en particulier sa solution chlorhydrique alcalinisée par le bicarbonate de sodium donne de magnifiques ondes moirées. Transformé en sulfate, ce sel présente au microscope polarisant la forme caractéristique et la biréfringence signalée au Chapitre II. Enfin, les réactions données par l'acide sulfurique formolé additionné ou non d'un oxydant, et la réaction acéto-sulfurique sont positives.

**3° Action de solutions tampon, de pH donné,
sur le chlorhydrate de morphine**

La présence des éléments du sérum sanguin est indispensable à cette transformation de la morphine en oxydimorphine. En effet, en milieu purement minéral, de pH voisin de celui du sérum, il est impossible d'observer semblable transformation. On peut, pour établir des milieux de pH variable, se servir du tableau établi par CULLEN. On prépare des solutions M/15 de phosphate disodique et de phosphate monopotassique et on les mélange dans les proportions indiquées ci-dessous :

pH du mélange	obtenu par mélange de solution N/15 de	
	solution $\text{PO}_4 \text{ NA}^* \text{H}$	solution $\text{PO}_4 \text{ KH}$
7,10	66,6	33,4
7,20	72	28
7,30	76,8	23,2
7,40	80,8	19,2
7,50	84,1	15,9
7,60	87	13
7,70	89,4	10,6
7,80	91,5	8,5

Si l'on additionne 20 centimètres cubes de ces solutions de 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine et de 5 centi-cubes d'eau oxygénée neutre à vingt volumes (faite en diluant du perhydrol) on obtient à partir d'un $\text{pH} = 7,5$ un dépôt cristallin de morphine sans trace décelable d'oxydimorphine.

**4° Action du plasma sanguin
sur le chlorhydrate de morphine**

Elle est en tous points semblable à celle du sérum.

**5° Action du sang total (sérum et éléments figurés)
sur le chlorhydrate de morphine**

(A. LEULIER et B. DREVON) [71].

Le sang employé est du sang frais, rendu incoagulable par addition de citrate de soude ou de fluorure de sodium à la dose de 5 centigrammes pour 10 centimètres cubes. Dix centi-cubes de sang frais sont mis en contact avec dix centigrammes de chlorhydrate de morphine en solution aqueuse au vingtième. Après un contact d'un quart d'heure à la température du laboratoire (+ 20°) le sang est déféqué au moyen d'un égal volume d'acide trichloracétique à 20 %. On centrifuge et filtre le liquide clair isolé du culot, on alcalinise le filtrat par le bicarbonate de sodium (technique précisée au Chapitre IV, p. 89), aussitôt que l'alcalinité est atteinte, le liquide prend une coloration violacée et en même temps apparaissent, par agitation du liquide, les ondes moirées caractéristiques de l'oxydimorphine. On recueille l'alcaloïde par centrifugation ; il est en général cristallisé en petites lamelles « carrées » caractéristiques. On fait sur lui la série des réactions d'identité. La morphine, beaucoup plus soluble, reste en solution ; elle ne précipite que longtemps après, sous forme de petits cristaux visibles à l'œil nu, dans la liqueur alcaline d'où l'on a

isolé l'oxydimorphine. C'est grâce à ces différences de solubilité des deux bases que nous avons pu mettre en évidence la formation d'oxydimorphine, sans être gêné par la présence de la morphine non transformée.

Notons que nous avons toujours observé, au moment où l'alcalinité est atteinte, le virage au rose violacé de la liqueur primitivement incolore. Si on acidifie de nouveau, la teinte violette disparaît ; elle réapparaît si le milieu redevient alcalin.

L'apparition de cette teinte est concomitante à la transformation de la morphine en oxydimorphine. En effet, du sang additionné directement de chlorhydrate d'oxydimorphine et auquel on fait subir le traitement à l'acide trichloracétique donne bien, après alcalinisation par le bicarbonate de sodium, des ondes moirées, mais jamais de coloration violette. De même du sang déféqué par l'acide trichloracétique donne une solution limpide : cette solution additionnée de chlorhydrate de morphine qu'on laisse en contact un quart d'heure avec elle, puis alcalinisée par le bicarbonate de sodium, demeure incolore. Le précipité d'oxydimorphine et la coloration violette ne se produisent donc que si l'action du sang a précédé l'addition d'acide trichloracétique. On peut encore exprimer ces faits en disant que le sang ne contient aucun principe soluble dans l'acide trichloracétique et qui aurait la propriété de favoriser l'oxydation de la morphine dès que la solution trichloracétique devient alcaline.

La transformation de la morphine en oxydimor-

phine n'est jamais totale ; en effet, nous avons vu plus haut que la solution alcaline, séparée du précipité d'oxydimorphine laisse déposer des cristaux de morphine. Ce dépôt de morphine cristallisée n'a lieu que lorsqu'on a ajouté au sang une grande quantité d'alcaloïde. Lorsqu'il n'a pas lieu on peut cependant caractériser la morphine non transformée en l'extrayant par le chloroforme alcoolique (voir p. 85).

Détermination de la quantité de morphine à ajouter au sang pour qu'il soit possible de déceler sa transformation en oxydimorphine.

L'expérience est faite en mélangeant dans une série de tubes de centrifugeuse 5 centimètres cubes de sang avec 1/100, 1/1.000 et 1/5.000 de son poids de chlorhydrate de morphine. L'alcaloïde est mesuré en comptant un nombre déterminé de gouttes et sa solution au 1/20 ou au 1/100. Le volume total du liquide est amené à 6 cc. au moyen de sérum physiologique. Après un contact d'un quart d'heure à la température de + 20° on ajoute dans chaque tube 4 cc. d'une solution aqueuse d'acide trichloracétique à 20 %, on centrifuge les quatre tubes à la fois, pendant cinq minutes. On obtient ainsi environ 8 cc. de liquide clair. Le culot de centrifugation est remis en suspension dans 3 cc. d'eau distillée, on centrifuge de nouveau et réunit les eaux de lavage aux liquides acides recueillis précédemment. Les liquides correspondants à chaque tube sont transvasés dans de petits béchers et alcalinisés par la même quantité de bicarbonate de sodium (0 gr. 70) ; après un quart d'heure on compare

les contenus des quatre béchers ; il y a précipité et coloration violette d'intensité décroissante dans tous les tubes sauf celui qui correspond au taux de 1/5.000 en chlorhydrate de morphine. On centrifuge et, sur les culots de centrifugation des quatre tubes, on fait la réaction acétosulfurique (acide sulfurique pur 1 cc. ajouté en refroidissant soigneusement — anhydride acétique 1 goutte normale), on observe la coloration verte seulement dans les deux premiers tubes, correspondant aux taux de 1 % et 1/500 en chlorhydrate de morphine. Dans ce cas il semble que l'apparition de la coloration violette, lors de la neutralisation par le bicarbonate de sodium est un test plus sensible de la formation d'oxydimorphine dans le sang, que l'apparition des ondes moirées ou l'obtention de réactions colorées positives. Quoi qu'il en soit, il ne nous a pas été possible de mettre en évidence la transformation de la morphine en oxydimorphine dans le sang lorsque le taux de morphine était inférieur au millième.

6° *Action du sang oxycarboné sur le chlorhydrate de morphine*

Nous avons vu, plus haut, que le sérum additionné d'eau oxygénée transformait la morphine en oxydimorphine. Les éléments figurés du sang contiennent donc une substance capable de remplacer le peroxyde d'hydrogène. Il est logique d'attribuer ce rôle à l'oxyhémoglobine.

Pour montrer qu'il n'en est pas autrement il suffit de transformer l'oxyhémoglobine en un composé sta-

ble, ne contenant plus l'oxygène labile. On y parvient en faisant barboter dans le sang un lent courant de gaz d'éclairage.

L'expérience est faite sur 100 cc. de sang frais que l'on place dans un ballon à long col bouché au moyen d'un ajutage qui permet au gaz d'arriver dans le fond du ballon et de s'échapper à la partie supérieure. Pour éviter la formation de mousse très abondante d'ordinaire, NICLOUX [72] conseille de recouvrir le sang d'une mince couche d'huile. On fait passer le gaz pendant trois heures à la température ordinaire. Après ce temps on peut considérer que la totalité de l'oxyhémoglobine est transformée en carboxyhémoglobine. On prélève alors deux échantillons de 20 cc. de ce sang oxycarboné; on les place dans un flacon de WOOLF à robinet et on continue de faire passer le gaz d'éclairage pendant un quart d'heure, pour chasser complètement l'air du flacon. Dans deux autres flacons, non bouchés, on place deux échantillons de 20 cc. de sang frais qui serviront de témoins. On ajoute dans chacun des quatre flacons 10 centigrammes de chlorhydrate de morphine et on attend un quart d'heure. Après quoi on défèque à l'acide trichloracétique, comme il a été dit au paragraphe 5° de ce chapitre. On constate que la morphine n'est pas transformée en oxydimorphine par les deux échantillons de sang oxycarboné, tandis que cette transformation a lieu pour les témoins.

L'hémoglobine oxycarbonée n'a perdu que momentanément la possibilité d'oxyder la morphine. En effet, si l'on fait passer dans les 60 cc. de sang oxycar-

boné au maximum, restant dans le ballon, un lent courant d'oxygène, il y a régénération d'une quantité d'oxyhémoglobine suffisante pour oxyder de nouveau la morphine. Dans son ouvrage sur l'intoxication oxycarbonique NICLOUX [72] indique les taux suivants pour la régénération de l'oxyhémoglobine à partir d'un sang de porc oxycarboné au maximum dans lequel on fait passer un courant d'oxygène pur :

Temps compté depuis le début de l'expérience	CO pour 100 cc. de sang	Hémoglobine oxycarbonée %
Début	23 cc. 15	100
35 minutes	13 cc. 55	67
1 heure	13 cc. 15	56,5
2 heures	9 cc. 25	40
4 heures	5 cc. 3	22,8
7 heures	3 cc. 1	13,4
12 heures	1 cc. 7	7,3

Dans le ballon qui nous a servi à faire passer le gaz d'éclairage, nous envoyons, à raison de deux bulles par seconde et sous une pression de 20 centimètres d'eau environ, l'oxygène simplement comprimé dans un ballon en caoutchouc. D'après les chiffres du tableau ci-dessus on peut considérer qu'après trois heures on a régénéré 50 % de l'oxyhémoglobine. L'expérience d'oxydation de la morphine, réalisée au moyen de ce sang est positive. Il semble donc démontré que l'oxyhémoglobine est susceptible d'agir de la même façon qu'un peroxyde minéral, en présence du sérum sanguin (1).

(1) D'autres pigments sanguins n'ont pas l'action spécifique de l'hémoglobine, c'est ainsi qu'en faisant agir le chlorhydrate de morphine sur le sang de *Helix pomatia* dont le pigment est l'hémocyanine, on n'observe pas, tout au moins dans les conditions décrites pour le sang des mammifères, la transformation de la morphine en oxydimorphine.

**7° Action du sang hémolyse
sur le chlorhydrate de morphine**

Il ne semble pas que les corps globulaires aient une part appréciable dans cette oxydation. En effet, du sang laqué au moyen d'eau distillée ou hémolysé au moyen d'une trace de saponine et filtré à la trompe sur plusieurs épaisseurs de papier-filtre, pour éliminer les stromas et les autres éléments figurés du sang, donne lieu aux mêmes phénomènes que le sang total. Par contre l'« hémoglobine en paillettes » des pharmacies, qui n'est certes pas un corps chimique défini, se montre totalement inactive, même lorsqu'on fait passer, dans ses pseudo-solutions, un lent courant d'oxygène. Ceci ne doit guère surprendre, cette « hémoglobine » étant singulièrement malmenée au cours des manipulations qu'on lui fait subir. Les expériences décrites aux pages précédentes nous ayant semblé suffisamment démonstratives, nous n'avons pas essayé l'action, sur le chlorhydrate de morphine, des « oxyhémoglobines cristallisées » préparées par divers procédés, tels que ceux de PIETTRE et VILA [73] [74] ou celui, plus récent, décrit par ROCHE et THIVOLLE [75].

Cette transformation *in vitro* de la morphine en oxydimorphine n'avait jamais été mise en évidence, du moins à notre connaissance. LAUNOY [62], relatant dans son Cours de Pharmacodynamie les expériences récentes (1927) de MM. YUTAKA TERNUCHI et SOTARO KAI, déclare, d'après ces auteurs, que « la morphine mélangée au sang de lapin n'est pas détruite, au moins

après une heure ». Dans deux articles parus dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*, FABRE [69] est tout aussi affirmatif et dit « avoir vérifié que le sang agité pendant 24 heures avec une solution de morphine, ne détruit pas celle-ci. Il conviendrait toutefois de définir ce que l'on entend par « destruction de la morphine ». Cette destruction peut, en effet, n'être que partielle et la partie non détruite peut être retrouvée lors de l'extraction par la méthode de G. FLORENCE ou la méthode classique de STASS-OTTO. Cette dernière méthode est précisément celle employée par FABRE, et nous avons montré au Chapitre IV que seule la morphine peut être retrouvée dans ce cas, à l'exclusion de l'oxydimorphine qui a pu se former. Si donc l'on s'en tient aux seules indications qualitatives, données par les réactions de MARQUIS et de FRÉHDE, ou de réduction de l'acide iodique, pour affirmer que la morphine n'a pas été détruite, on peut commettre une erreur d'interprétation. Pour affirmer que la destruction (en réalité la transformation) de la morphine est nulle, il faudrait doser la quantité d'alcaloïde extraite et retrouver intégralement la quantité ajoutée au sang au début de l'expérience. En admettant que cette opération soit réalisable et que le dosage soit exact, on pourrait mettre sur le compte d'une destruction de la morphine le déficit qui trouve en réalité sa cause dans une imperfection des méthodes d'extraction. Ainsi, faire la preuve d'une destruction totale ou partielle de la morphine est chose extrêmement malaisée. On a vu ici même que l'isolement de l'oxydimorphine formé et de la morphine de-

meurée intacte, apportait une solution à ce problème en montrant que la destruction de la morphine *in vitro* par le sang n'était que partielle et correspondait à une transformation de cet alcaloïde en oxydimorphine.

8° *Action de la pulpe de foie*

La pulpe employée provient d'un cobaye que l'on vient de sacrifier. L'organe prélevé avec soin est lavé avec du sérum artificiel pour éliminer le sang qui le souille, puis il est réduit en pulpe dans un mortier en verre. La pulpe est distribuée par portions de 10 grammes environ dans des erlenmeyers et on ajoute dans chacun d'eux des doses croissantes de chlorhydrate de morphine (5, 10, 15, 20 centigrammes), on mêle soigneusement. Le contact à la température ordinaire (+ 20°) est prolongé pendant un quart d'heure, on défèque à l'acide trichloracétique et on continue les opérations comme il a été dit au Chapitre IV. Le filtrat trichloracétique est opalescent et légèrement coloré en jaune avec fluorescence verte. Sa neutralisation amène la formation d'une mousse abondante, que l'on peut sans inconvénient supprimer par addition de quelques gouttes d'alcool. Dans aucun cas, même lorsque le taux en morphine est de 2 % (donc vingt fois plus élevé que celui pour lequel il est possible de saisir la transformation dans le sang), nous n'avons pu mettre en évidence la formation d'oxydimorphine. Il en est de même lorsque la pulpe agit à la température de + 38°.

Nous avons vu au chapitre précédent que DORLENCOURT [68], FABRE [69] avaient établi que le foie intact ou réduit à l'état de pulpe détruisait la morphine, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Les expériences de FABRE, bien qu'elles ne concordent pas avec celles citées par LAUNOY, nous semblent cependant très démonstratives (pour le détail se reporter à la p. 105). Mais l'auteur n'a pas cherché à identifier le corps qui se formait et qui, d'après lui, est de nature alcaloïdique. Nous pensions montrer qu'il n'était autre que l'oxydimorphine, mais nos expériences ne permettent aucune conclusion.

9° *Action de la pulpe de rein*

Les essais d'oxydation de la morphine sont faits de la même façon que dans le cas du foie ou du sang, et en variant les conditions expérimentales (température, temps de contact entre la pulpe et l'alcaloïde, dose de morphine ajoutée), ils sont tous négatifs.

Cependant GÉRARD et RICQUET [76] ont montré que le rein oxyde *in vitro* la morphine par un processus diastasique. Mais la méthode d'extraction employée par ces auteurs n'est pas exempte de critique : nous avons indiqué au chapitre V que l'évaporation à l'air de la masse des viscères, alcalinisée par l'ammoniaque, pouvait favoriser l'oxydation de la morphine.

10° *Action de la pulpe de muscle*

Dans ce cas comme dans celui du foie et du rein, nous n'avons jamais pu mettre en évidence la transformation de la morphine en oxydimorphine.

En résumé, parmi les différents tissus examinés dans les conditions précisées au début de ce chapitre, seul le sang est susceptible d'oxyder *in vitro* la morphine et de la transformer en oxydimorphine. C'est à l'hémoglobine, agissant de la même façon qu'un peroxyde minéral, que le sang doit cette propriété. La transformation ne porte jamais sur la totalité de la morphine ; une partie importante de cet alcaloïde demeure intacte et peut être isolée en appliquant l'une quelconque des méthodes classiques d'extraction des alcaloïdes. Une mauvaise interprétation de ce fait a pu faire croire que le sang n'avait aucune action sur la morphine.

La démonstration directe de l'action spécifique du sang *in vivo* est assez difficile ; il faut, sous peine de se retrouver dans le cas des expériences faites *in vitro*, éviter tout contact de l'air avec le sang additionné de morphine. Une technique qui vient immédiatement à l'esprit est la suivante : isoler un vaisseau sur un animal vivant, ligaturer ce vaisseau en deux points aussi éloignés que possible l'un de l'autre et dans l'espace clos ainsi délimité, injecter une solution de chlorhydrate de morphine. Sectionner ensuite le vaisseau de part et d'autre des ligatures et porter le segment obtenu dans l'acide trichloracétique en solution aqueuse à 20 %. On peut alors sans inconvénient ouvrir le vaisseau, triturer soigneusement le coagulum sanguin et rechercher ensuite dans le filtrat trichloracétique s'il s'est formé de l'oxydimorphine. Cette expérience doit être faite sur des ani-

maux présentant de gros vaisseaux facilement accessibles, les chiens par exemple. Les cobayes et les lapins qui nous avaient servi dans les expériences décrites précédemment ne conviennent pas. Faute de matériel vivant convenable, nous n'avons pas réalisé cette expérience. On peut d'ailleurs se demander si elle n'aurait pas été critiquable. Ses conditions s'éloignent beaucoup trop des conditions ordinaires d'administration de la morphine. Tout au plus aurait-elle prouvé que le toxique injecté par la voie intra-veineuse se transformait en oxydimorphine. Mais la morphine n'est jamais introduite dans l'organisme de cette façon et l'on ignore sous quel état elle parvient au sang lorsqu'elle est administrée par voie sous-cutanée.

Pour essayer de tourner cette difficulté, nous avons songé à faire une ponction cardiaque, sous huile de paraffine, à un cobaye ayant reçu peu de temps auparavant une forte dose de chlorhydrate de morphine en injection hypodermique. L'expérience, faite cependant dans des conditions défectueuses qui n'éliminaient pas l'action possible de l'oxygène de l'air sur le sang, ne nous a pas permis de mettre en évidence la formation d'oxydimorphine (v. page 113). Mais on sait d'autre part que la transformation n'est décelée que si le taux de la morphine dans le sang dépasse 1/2.000 (p. 90). Peut-être ce taux n'est-il jamais atteint grâce à l'élimination par l'urine ou à la fixation dans le foie de la quantité de toxique qui a pu passer dans le sang.

Le fait de ne pas retrouver d'oxydimorphine dans le sang d'un animal morphinisé ne prouve nullement que la transformation de la morphine n'a pas eu lieu et, s'il est permis de conclure des phénomènes étudiés *in vitro* à ce qui a lieu dans l'organisme même, l'action du sang ne doit plus être mise en doute.

CHAPITRE VII

Action de l'injection hypodermique de chlorhydrate ou de benzène-sulfonate d'oxydimorphine

Il nous reste dans ce chapitre à étudier une question qui se pose tout naturellement : le produit de la transformation de la morphine est-il complètement dépourvu d'activité pharmacodynamique, ou bien possède-t-il encore quelques-unes des propriétés de l'alcaloïde dont il dérive ? Si les propriétés physiologiques des corps sont en rapport avec la constitution qu'on leur prête, l'oxydimorphine, résultant d'une simple condensation de la morphine avec elle-même — sans que les fonctions de celle-ci aient été touchées semble-t-il — doit en avoir gardé, tout au moins qualitativement, les propriétés.

L'action pharmacologique totale de la morphine étant fort complexe, nous avons tout d'abord songé à nous rendre compte si, dans leur action globale, les

deux alcaloïdes avaient des propriétés identiques. Une fois cette identité établie, il eût été intéressant de faire une comparaison quantitative des effets des deux alcaloïdes.

Leur action sur les poissons semblait se prêter à la comparaison et aux mesures. En effet, Mlle BACH-RACH [77] [78] a montré que sur différentes espèces (Amiurus, Gobius) l'action de la morphine succédant à l'action d'une dose sous-liminaire de strychnine, qui par elle-même ne donnait aucune réaction, était capable de déterminer l'apparition des réactions caractérisant l'effet de la strychnine. C'est ainsi qu'en plaçant quatre Gobius Paganellus par exemple dans une solution de sulfate de strychnine à 0,0016 0/00 pendant une heure, les poissons ne présentent aucun signe d'intoxication strychninique.

Si on place alors deux de ces poissons strychninisés dans l'eau de mer et deux dans une solution de chlorhydrate de morphine à 1 0/00 (P. H. des deux solutions 7,7) on observe, au bout de deux heures, que les poissons placés dans la solution de morphine (laquelle ne modifie aucunement le comportement de témoins non soumis au préalable à la strychnine) présentent les phénomènes typiques de l'intoxication strychninique. Les poissons placés dans l'eau de mer sont tout à fait normaux.

Quelle que soit l'interprétation possible de ces faits (donnée dans l'article cité) on voit qu'ils pourraient servir utilement à la comparaison de la morphine et de l'oxydimorphine et aussi à la détermination de leur activité réciproque. Celle-ci eût été faite en opé-

rant sur des poissons soumis à des doses sous-limitaires de strychnine et en déterminant les quantités d'oxydimorphine et de morphine à employer pour observer par leur action ultérieure sur ces poissons, des phénomènes tétaniques de même intensité. Il nous a malheureusement été impossible d'utiliser ce procédé. Voici pourquoi : le P. H. de l'eau de mer étant de 7,7 environ, il importe, pour conserver aux poissons en expériences leurs conditions ordinaires de vie, en ce qui touche la réaction du milieu ambiant, de faire les solutions des toxiques étudiées soit dans l'eau de mer, soit dans une eau présentant un P. H. convenable.

L'eau distillée ou l'eau présentant un P. H. inférieur à 7 sont inutilisables, du fait des conditions de vie exceptionnelles qu'elles imposent aux espèces que l'on y place.

Or, il est impossible d'obtenir des solutions d'oxydimorphine de P. H. convenable, les solutions de cet alcaloïde ne sont stables qu'en milieu acide ou rigoureusement neutre ; on observe un précipité de base dès que le P. H. devient supérieur à 7. Pour le chlorhydrate de morphine en solutions à 1/1.000 et pour le sulfate de strychnine en solution à 0,0016 %, cette précipitation n'a pas lieu, tout au moins pendant le temps que durent les expériences. Dans ces conditions, toute comparaison des effets de la morphine et de l'oxydimorphine par cette méthode était impossible. La comparaison des deux alcaloïdes, du point de vue de leur action analgésiante devait, par contre, donner des résultats fort intéressants. Les observa-

tions que l'on va lire sont dues à l'obligeance du Docteur POMMÉ, Médecin Commandant, Professeur agrégé au Val-de-Grâce, qui a bien voulu essayer sur le malade les effets de l'injection par voie hypodermique du benzène-sulfonate d'oxydimorphine en solutions aqueuses à 1 % (1).

**ACTION DE L'OXYDIMORPHINE
DANS QUELQUES AFFECTIONS DOULOUREUSES
D'ORDRE NEUROLOGIQUE ET PSYCHIATRIQUE**

Affections d'ordre neurologique.

A) Radiculites-myérites.

Mme D..., 52 ans. Cancer du sein il y a deux ans. Ablation, évidemment axillaire. Actuellement paraplégie très douloureuse. Algies sciatiques, type radiculite, très violente.

Oxydi : 4 à 6 ctg. par jour ; sédation nette, mais l'action s'épuise en quelques jours. Alternance de divers analgésiques.

B) Méningo-radiculomyérites.

Mme C..., 55 ans. Tabès grave en évolution. Douleurs fulgurantes, au siège intercostal inférieur. Atteinte marquée de l'état général.

Oxydi : 3 à 5 ctg. par jour. Grosse amélioration des crises.

(1) Les solutions étaient réparties en ampoules de 1 ou 2 cc. tyndallisées par trois chauffages successifs à la température de + 60°, à 24 heures d'intervalle.

M. B..., 39 ans. Tabès parvenu au stade ataxique, sans traitement institué. Douleurs fulgurantes peu fréquentes mais intenses aux membres supérieurs, exacerbées au début du traitement antispécifique.

Oxydi : 2 à 4 ctg. par jour pendant 10 jours environ, puis par intermittence à l'occasion du réveil des algies.

Ce traitement poursuivi prudemment, interrompu et non suivi d'accoutumance, a permis de franchir la période difficile d'attaque du tréponème.

Actuellement, malade suivi depuis 14 mois ; plus d'algies, négativation du L. C. R.

M. I..., 50 ans. Tabès assez récent insuffisamment traité, en évolution moyenne. Quelques douleurs fulgurantes vives au cours d'une poussée récente.

Oxydi : 4 ctg. pendant 5 à 6 jours. Sédation. Mise en œuvre du traitement antispécifique. Quelques algies intermittentes ultérieures n'ayant pas nécessité l'usage de l'*Oxydi*.

M. V..., 40 ans. Tabès incipiens chez un émotif anxieux. Douleurs fulgurantes assez fréquentes la nuit, entraînant insomnies douloureuses, augmentées au début du traitement antispécifique.

Oxydi : 2 ctg. le soir au coucher. Nuit calme jusqu'à 3 heures du matin. 1 ctg. ajouté vers 1 h.-2 h. du matin procure une nuit à peu près calme. Suppression rapide de l'*Oxydi*. Traitement antispécifique continué sans incident.

C) *Funiculites*.

M. M..., 40 ans, spondylose rhizomélique, en évolution rapide. Algies violentes sciatiques à l'occasion des

mouvements et aussi dans l'immobilité, la nuit surtout, à l'occasion des variations barométriques, orages, neige, etc... Périodes douloureuses irrégulièrement espacées. Durée : 3 à 4 jours en moyenne.

Oxydi : 2 à 6 ctg, par jour au moment des périodes de crises, deux piqûres (2 centigrammes chacune) sont parfois nécessaires, la nuit. Sédation nette, mais la belladone en injections sous-cutanées pourrait arriver à des résultats identiques sinon nettement supérieurs.

M. S..., 55 ans. Algies sciatiques bilatérales d'origine funiculaire avec atteinte des réflexes et participation crurale (ostéophytes colonne lombaire).

Oxydi : Phase aiguë, 3 ctg. pendant plusieurs jours. Sédation nette en attendant les effets du traitement radiothérapique dont les premières séances exacerbent souvent la douleur. Suppression facile des algies.

M. N..., 23 ans. Algies sciatiques bilatérales. Abolition unilatérale réflexe achilléen. Origine funiculaire sans signes radiologiques.

Oxydi : 1 ctg. suffit à procurer une nuit calme. Action rapide du traitement électrique.

D) *Algies de type sympathique.*

M. R..., 22 ans. Algies précordiales profondes avec sensations de constriction intra-thoraciques chez un vésiculaire latent.

Oxydi : 2 ctg. arrêtent la crise. Doses renouvelées à deux reprises. Arrêt des crises par régime et médication appropriée.

Voir aussi : observation M. M..., 40 ans, où intervient un gros élément neuro-végétatif ⁽¹⁾.

(1) Chez les cauxalgiques l'action de la belladone en injections sous-cutanées est plus constante que celle de l'Oxydi.

Affections d'ordre psychiatrique.

L'oxydimorphine a été utilisée chez deux anxieux hyperémotifs à l'occasion de raptus importants.

Deux ctg. pendant une semaine. Pas d'accoutumance (malades suivis depuis 6 et 8 mois).

Chez les psychasténiques et les neurasthéniques, l'oxydimorphine n'a jamais été employée.

« L'action analgésiante de l'oxydimorphine est nette. Dans les cas où, sur le même sujet et à son insu, une comparaison, aussi objective que possible, a pu être faite entre morphine et oxydimorphine, l'action de cette dernière s'est révélée plus faible quantitative-ment que celle de la morphine (nécessité d'une dose pratiquement double). Les résultats ci-dessus rapportés, compte tenu des variations de réaction individuelle et de la complexité clinique, sont, à notre sens, une indication pour de nouveaux essais ultérieurs, étant donnée l'innocuité de ces traitements symptomatiques et la non accoutumance du sujet. »

**

Reprenant alors nos expériences sur les animaux de laboratoire, nous avons tenté de rechercher si l'oxydimorphine se localisait en un point particulier de l'organisme et quel était son mode d'élimination. Nous ne reviendrons pas sur les techniques employées pour l'injection, le prélèvement des viscères, etc..., elles sont indiquées au chapitre V relatif à l'intoxication morphinique. Pour extraire l'alcaloïde nous avons utilisé les méthodes exposées au chapitre IV.

L'oxydimorphine étant injectée sous forme de chlorhydrate ou de benzène-sulfonate en solution aqueuse à 1 %, par voie sous-cutanée, au niveau de l'abdomen.

Voici le résultat des expériences :

Expérience I

19 décembre, à 12 heures : injection de 0 gr. 10 d'oxydimorphine (chlorhydrate) à deux cobayes pesant respectivement 420 grs et 390 grs. A 15 heures, sacrifice du premier cobaye. A l'autopsie, on constate que l'une des injections (on en avait fait deux assez éloignées l'une de l'autre) a traversé le péritoine, l'oxydimorphine est précipitée sous forme de grumeaux blancs adhérents à la masse des viscères. Le deuxième cobaye meurt dans la nuit. A l'autopsie, on constate que l'une des injections a traversé le péritoine: précipité d'oxydimorphine.

Expérience II

20 décembre. — On injecte 0 gr. 10 d'oxydimorphine à un cobaye de 280 grs, en poussant l'injection avec précaution et évitant de traverser le péritoine. Le cobaye résiste bien, on le conserve plusieurs jours. On recueille les urines émises pendant les 3 heures qui ont suivi la piqure et celles émises pendant les 24 heures suivantes. Réactions positives de l'oxydimorphine sur ces échantillons d'urine.

Expérience III

23 décembre. — Deux cobayes pesant 320 et 350 grs, reçoivent chacun 0 gr. 10 de benzène-sulfonate d'oxydimorphine. On les sacrifie deux heures après. A l'autopsie on retrouve l'oxydimorphine précipitée sous la peau du premier cobaye, aux deux points d'injection. Chez le second cobaye, une des injections a traversé le péritoine. L'oxydimorphine est adhérente aux organes comme dans les expériences I et II. On recueille le sang des deux cobayes et leurs urines prélevées dans la vessie, ainsi que

le foie, les reins et le muscle prélevé autour du point d'injection du premier cobaye.

L'alcaloïde est recherché dans le sang par la technique de STASS modifiée (acidification de l'alcool par l'acide benzène-sulfonique). Le dernier résidu est repris par l'eau. On additionne la solution de 1 goutte de chlorure de baryum à 10 %, de X gouttes de réactif de GRIMBERT et LECLÈRE et finalement de 1 goutte de solution saturée de sulfate de sodium, ceci dans le but d'entraîner le précipité d'oxydimorphine par le précipité barytique. On centrifuge. Réaction de LEULIER-DUBREUIL positive sur le culot. La recherche de l'Oxydimorphine est positive sur les urines et le muscle au point d'injection. Elle est négative sur le foie et le rein.

Expérience IV

8 mai. — L'expérience nous ayant montré que l'injection d'oxydimorphine produisait au bout de 2-3 jours la formation de vastes escharres, nous avons voulu nous rendre compte si ce phénomène était constant. Après avoir purifié par deux cristallisations successives du chlorhydrate et du benzène-sulfonate d'oxydimorphine, on en fait des solutions dans l'eau distillée à + 25°, et on les injecte à une série de cobayes. Avec 0,06 de benzène-sulfonate, escharres visibles 24 heures après l'injection. Une portion du dépôt blanchâtre visible au fond de la plaie présente de façon intense les réactions colorées de l'oxydimorphine. La plaie est cicatrisée après quatre jours.

Mêmes phénomènes avec une injection de 0 gr. 04 de chlorhydrate. Une injection de 1 cc. de solution de benzène-sulfonate n'a pas produit d'escharres.

Les conclusions à tirer de ces expériences sont que l'oxydimorphine, base très peu soluble, précipite aux

points d'injection, par suite de l'alcalinité des liquides organiques. Puisque l'on peut la retrouver dans le sang et surtout dans les urines, c'est qu'elle circule. La précipitation de l'alcaloïde doit probablement être suivie de sa lente solubilisation sous forme d'oxydimorphinate, à moins qu'il ne faille invoquer des combinaisons possibles avec les protéines. Un fait milite en faveur de ces hypothèses. Si l'on ajoute à du sérum un excès d'une solution d'oxydimorphine (chlorhydrate ou benzène-sulfonate), on obtient un précipité très ténu de base. En filtrant à plusieurs reprises le liquide, on obtient finalement une liqueur absolument limpide. En traitant celle-ci par l'acide trichloracétique à 20 %, comme il a été dit pour le sang (chapitre IV) on met en évidence l'oxydimorphine qui est passée en solution dans le sérum.

L'injection d'oxydimorphine n'amène la formation d'escharres que dans le cas où l'on en administre de grandes quantités en un seul point. Si la dose est assez faible pour que le précipité de base soit résorbé rapidement, les escharres n'ont pas lieu. En particulier on en a jamais observé sur des malades recevant 1 cc. à 2 cc. de solution de benzène-sulfonate à 1 %.

La faible diffusion de l'alcaloïde explique vraisemblablement l'affaiblissement des propriétés pharmacodynamiques caractéristiques de la morphine.

Conclusions

1. — Nous avons étudié les avantages respectifs de trois méthodes de préparation de l'oxydimorphine et modifié dans le sens d'une exécution plus rapide celle dont le rendement nous a paru le meilleur.

2. — Nous avons passé en revue les principales propriétés de l'alcaloïde et de ses sels et signalé différentes particularités relatives à leurs formes cristallines.

3. — Nous avons préparé deux sels nouveaux et nous en avons donné une analyse ; le benzène-sulfonate d'oxydimorphine s'est montré le plus soluble dans l'eau de tous les sels de l'alcaloïde actuellement connus. Sa solubilité dans l'alcool absolu nous a permis une application intéressante à la recherche toxicologique de l'oxydimorphine.

4. — Nous avons fait une étude détaillée des différentes réactions d'identité de l'oxydimorphine. Nous avons montré que la réaction de précipitation de GRIMBERT et LECLÈRE au ferricyanure de potassium et à l'acétate de sodium — réaction donnée comme spécifique — ne l'était que dans certaines conditions.

Nous avons établi, en effet, que l'addition du réactif de GRIMBERT et LECLÈRE à une solution de morphine de titre convenable, produit un précipité d'oxydimorphine cristallisée et crée ainsi le corps dont on se propose la recherche.

5. — Nous avons établi une nouvelle réaction de coloration sensible et spécifique de l'alcaloïde, permettant de le déceler même lorsqu'il est souillé par des quantités de morphine cent fois plus grandes.

6. — Nous avons précisé les conditions de la recherche toxicologique de l'oxydimorphine. La méthode classique de STASS-OTTO étant inapplicable à l'extraction de cet alcaloïde, nous avons indiqué diverses modifications aux techniques connues, afin de parvenir à l'isoler.

7. — Nous avons tenté d'appliquer ces techniques modifiées à la recherche de l'oxydimorphine susceptible de se former au cours de l'intoxication par la morphine. Nous n'avons pas pu mettre en évidence la présence d'oxydimorphine dans le sang et les viscères de cobayes et de lapins intoxiqués brutalement par la morphine ou accoutumés à l'action de ce poison.

8. — Par contre nous avons mis en évidence la transformation *in vitro* de la morphine en oxydimorphine par le sang, alors qu'il est classiquement admis que ce liquide n'a pas d'action sur la morphine. Nous avons montré que cette transformation est due à l'oxyhémoglobine et que l'intégrité des éléments

figurés du sang n'était pas nécessaire pour qu'elle ait lieu.

9. — Nous avons montré que le sérum sanguin additionné d'eau oxygénée transformait la morphine en oxydimorphine au même titre que le sang oxygéné, ce qui établit une analogie entre l'oxyhémoglobine et les peroxydes minéraux.

10. — L'oxydimorphine est un analgésique dont l'action est quantitativement plus faible que celle de la morphine. La durée de son action est également plus courte. Elle ne provoque pas d'accoutumance.

11. — L'oxydimorphine, injectée sous forme de chlorhydrate ou mieux de benzène-sulfonate, se dépose au point d'injection. Ce phénomène est dû à la précipitation de la base du sel par les liquides alcalins de l'organisme. De ce fait, l'élimination de l'alcaloïde est très lente, la base étant presque totalement insoluble. La faible quantité qui circule, probablement à l'état d'oxydimorphinate, s'élimine par les urines, dans lesquelles on la retrouve. L'activité pharmacodynamique réduite de l'oxydimorphine est vraisemblablement une conséquence de son insolubilité.

Vu :
LE DOYEN,
JEAN LEPINE.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
LEULIER.

Vu et permis d'imprimer

LYON, le 25 Octobre 1931.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ.
JOSEPH GHEUSI.

Bibliographie

1. HENRI LEROUX. — Constitution des alcaloïdes de l'opium. *Thèse* présentée au concours d'agrégation. Paris. Gauthier-Villars, 1914.
2. R. DUBREUIL. — Contribution à l'étude de l'oxydimorphine. *Thèse* doctorat en Pharmacie. Lyon, 1927.
3. PELLETIER et THIBOUMERY. — *Journ. Pharm. et Chim.* 2^e série, t. XXI, 1835, p. 569.
4. HESSE. — *Liebig's Annalen*, t. CXLI, 1867, p. 87; suppl., t. VIII, 1871, p. 267.
5. SCHUTZEMBERGER. — *Bull. Soc. Chim.*, 2^e série, t. IV, 1865, p. 176.
6. POLSTORFF. — *Ber. d. d. chem. ges.*, t. XIII, 1880, p. 86.
7. MAYER. — Polymères de la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1872, t. V, p. 1109.
8. VON GERICHTEN. — Relations de la morphine et de l'oxydimorphine. *Liebig's Ann.*, 1897, t. CCXCIV p. 206.
9. G. BERTRAND et MEYER. — *Ann. Chim.*, 1909, t. XVII, p. 501.
10. DONATH. — Contribution à l'étude de la déhydro-morphine. *Journ. f. prakt. Chim.*, 1886, t. XXXIII, p. 559.
11. BOURQUELOT. — Ferments solubles et Médicaments. *Journ. Ph. et Chim.*, 1906, t. II, p. 165.

12. BOUGAULT. — Oxydation de la morphine par le suc de « *Russula delica* ». *Journ. Ph. et Chim.*, 1902, t. II, p. 49.
13. Paul HEGER. — Expériences sur la circulation du sang dans les organes isolés. Bruxelles, 1873.
— *Journ. de méd., de chir. et de pharm. de Bruxelles*, 1877, t. LXV, pp. 305-317 ; 1894, t. XCVI, pp. 517-524.
— Upon inequal diffusions of poisons into the organs, Oxford, 1894.
14. MARMÉ. — *Deuts. Med. Woscherschr.*, t. XIV, 1883, p. 197.
15. ZUNZ. — *Eléments de Pharmacologie générale*. Masson, 1930.
16. POUCHET. — *Leçons de Pharmacodynamie*, Paris, 1901, p. 765 et suiv.
17. KOHN-ABREST. — *Chimie toxicologique*, Paris, 1924, t. II.
18. CHASTAING. — *Recherches sur la morphine. D. ch. Gesell.*, 1882, t. XV, p. 1484 et 2179.
19. R. DUBREUIL. — Sur l'oxydimorphine. *Bull. Pharmac. de l'Est*, nov. 1925.
20. DENIGÈS. — Nouvelle réaction de la morphine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, p. 465.
21. DENIGÈS. — Préparation de la pseudomorphine par catalyse minérale. *Bull. Soc. Chim.*, 1911, t. IX, p. 264.
22. FREUND et SPEYER. — Action de l'eau oxygénée sur la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1911, t. XLIII, p. 3310 ; 1916, t. XLIV, p. 1829.
23. POLONOWSKY. — Sur les aminoxydes d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, août 1926.
24. NEVES SEMPAIO. — Estudo sobre a investigação quimico-toxicologica da morfina. Eliminacão. Productos de oxidacão in vitro, separata do V vol. do *Archivo do Instituto de Med. leg. de Lisboa*, Lisboa, 1922.

25. LOUBIOU. — Contribution à l'étude des produits d'oxydation de la morphine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1899, p. 327.
26. POLSTORFF. — Action du ferricyanure de potassium sur la morphine. *D. ch. Gesell.*, 1880, t. XIII, p. 86-92.
27. POLSTORFF. — Sur l'oxydimorphine. *D. ch. Gesell.*, 1887, t. XIX, p. 1760.
28. BOURQUELOT. — Sur l'emploi des enzymes comme réactif de laboratoire, première partie : oxydases. *Journ Ph. et Chim.*, 1906, t. II, p. 165.
29. BOURQUELOT. — Les ferments oxydants dans les champignons. *Journ. Ph. et Chim.*, 1896, t. II, p. 145, 241 et 440 ; 1897, t. I, p. 97.
30. COUSIN et HÉRISSEY. — Oxydations du thymol par les sucres de champignons. *Journ. Ph. et Chim.*, 1907, t. II, p. 487.
31. LUTZ. — Sur les ferments solubles sécrétés par les champignons hyménomycètes. Actions oxydantes. *C. R. Ac. Sc.*, 5 juillet 1926, p. 95. — Actions réductrices. *C. R. Ac. Sc.*, 19 juillet 1926, p. 243.
32. BOURQUELOT et MARCHADIER. — Etude de la réaction provoquée par un ferment oxydant indirect sur la vanilline et la morphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1904, t. II, p. 5.
33. FIRBAS. — Oxydation de la morphine par la gomme arabique. *Journ. Ph. et Chim.*, 1906, t. I, p. 105.
34. HERISSEY. — Sur la conservation du ferment oxydant des champignons. *C. R. Soc. Biol.*, 1919, p. 798.
35. FLEURY. — Lois d'activité des diastases. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, mai 1924. — Thèse doctorat ès-sciences, Paris, 1924.
36. BOURQUELOT. — Ferments solubles et médicaments. *Journ. Ph.*, 1896, t. II, p. 481.

37. LAMAL. — Contribution à l'histoire chimique et physique de la morphine. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique*, 1888, p. 639.
38. HESSE. — *Ann. Chem. Pharm.*, t. CCXXII, 1884, p. 245.
39. DANCKWORTT. — Acétylation de la morphine. *Archiv. d. Pharm.* (3), t. XXVIII, 1890, p. 586.
40. HESSE. — Faits pour servir à l'histoire de la pseudo-morphine. *Ann. Ch. und Ph.*, t. CXLI, p. 87.
41. H. MEYER. — Analyse et détermination de la constitution des composés organiques, t. I, p. 287.
42. SISLEY. — *Bull. Soc. Chim.*, 1889, t. XXI, p. 708.
43. GRIMBERT et LECLÈRE. — Réactions de l'oxymorphine. *Journ. Ph. et Chim.*, 1914, t. II, p. 425.
44. POPOFF. — Documents sur les travaux du laboratoire de Toxicologie (BROUARDEL et OGIER). Paris, 1891, p. 203.
45. NELSON et M^{lle} LÉONARD. — Picrates d'alcaloïdes. *J. of Ann. Chem. Soc.*, 1922, t. XLIV, p. 369.
46. M. FRANÇOIS. — Iodobismuthates d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1923, t. XXXIII, p. 333 et 640.
47. M. FRANÇOIS. — Iodomercurates d'alcaloïdes. *Bull. Soc. Chim.*, 1922, t. XXXI, p. 1208 et 1304.
48. VADAM. — Réactions microcristallines d'alcaloïdes. *J. Ph. et Chim.*, 1896, t. IV, p. 485; 1897, t. V, p. 100.
49. A. LEULIER. — *Bull. Soc. Chim.*, 4^e série, t. XXXIX, p. 29, 1926.
- A. LEULIER et DÉCHANET. — Sur le 2-6 dibromopara-nitrophénol et ses combinaisons avec quelques amines aromatiques. *C. R. Assoc. franc. p^r avanc^t des Sciences*, La Rochelle, 1928.
50. FROEHDE. — Réactif de la morphine. *Archiv. d. Ph.*, 1866, t. CVI, p. 54.
51. DENIGÈS. — Réaction de l'oxymorphine avec le méthylglyoxal. *Bull. Soc. Chim.*, 1909, t. V, p. 704.

52. LEULIER et DUBREUIL. — Réactif de Marquis et oxydimorphine. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1313.
53. DENIGÈS. — Nouvelle réaction de la morphine. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1910, p. 465.
54. F. GUYOT. — Contribution à l'étude toxicologique de la morphine. *Thèse doctorat Pharmacie*, Bordeaux, 1929.
55. MARCILLE. — *Ann. de Chim. Analytique*, 15 mai 1927.
56. G. FLORENCE. — Extraction à l'aide de l'acide trichloracétique à 20 % des alcaloïdes dans le sang et les viscères. *Bull. Soc. Chim.*, 1927, 41, p. 1097 et 1243.
57. N.-J. JOANID. — Etude critique de la méthode proposée par G. Florence pour la recherche des alcaloïdes dans les viscères. *Bull. Soc. Chim.*, t. XII, p. 1001, 1930.
58. STOLNIKOW. — *Zeitschr. für Phys. Chem.*, t. VIII, p. 235, 1884.
59. MAYER. — *Ber. Klin. Wochenschr.*, XXVII, 1899.
60. GÉRARD, DELÉARDE et RICQUET. — *Journ. Pharm. et Chim.*, 1904, t. XXII, p. 49.
61. VERHOOGEN. — *Ann. Soc. Roy. Sc. méd. et nat.*, Bruxelles, 1893, t. II, pp. 197-225.
62. LAUNOY. — *Cours de Pharmacodynamie*. Paris, Guillon, éditeur, 1929-1930.
63. Y. TERNUCHI et S. KAÏ. — *The Journ. of Pharm. and Exper. Ther.*, Juin 1927, d'après LAUNOY [62].
64. A. J. J. VAN EGMOND. — *Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol.*, 1911, t. LXV, pp. 197-213.
65. K. VAN DONGEN. — *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1916, t. CLXII, pp. 54-66.
66. VAN EGMOND. — *F. exper. P. u. Ph.*, 1911, t. XV, p. 197 (in LAUNOY [62]).
67. ALBANÈSE — *Arch. di farmacol. sper. e sc. aff.*, 1909, t. VIII, pp. 307-315 (in ZUNZ [15]).

68. DORLENCOURT. — *C. R. Soc. Biol.*, 1913, t. LXXIV, p. 895.
69. R. FABRE. — Le sort de la morphine dans l'organisme. *Journ. Pharm. et Chim.*, 1924 (7), 30, 183-187.
70. A. LEULIER et B. DREVON. — Action du sérum sanguin sur le chlorhydrate de morphine en présence d'eau oxygénée. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCII, p. 1129, 4 mai 1931.
71. A. LEULIER et B. DREVON. — Action du sang sur le chlorhydrate de morphine. *C. R. Ac. Sc.*, t. CXCII, p. 1203, 18 mai 1931.
72. M. NICLOUX. — L'oxyde de carbone et l'intoxication oxycarbonique. Masson et C^{ie}, 1925.
73. PIETTRE et VILA. — *Rapports travaux. Caisse des recherches scientifiques*, 1907, p. 256 (cité par A. MOREL [74]).
74. A. MOREL. — Précis de technique chimique, Paris, Doin, 1909, p. 496.
75. J. ROCHE et L. THIVOLLE. — Préparation de l'oxy-hémoglobine cristallisée par ultrafiltration. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1925, t. VII, p. 753-754.
76. GÉRARD et RICQUET. — *C. R. Soc. de Biol.*, t. I, p. 904, 1904.
77. E. BACHRACH. — La morphine révélateur de l'intoxication strychnique chez le poisson. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 97, n° 29, p. 1228-1229.
78. E. BACHRACH. — De l'action combinée de la strychnine et de la morphine sur le système nerveux du poisson. *Bull. Sc. Pharmacol.*, janvier 1928, t. XXXV, p. 16.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	9
<i>Chapitre Premier.</i> — Méthodes générales et particulières de préparation de l'oxydimorphine..	19
<i>Chapitre II.</i> — Propriétés physiques et chimiques de l'oxydimorphine et de quelques-uns de ses sels.	39
<i>Chapitre III.</i> — Réactions d'identité de l'oxydimorphine.	63
<i>Chapitre IV.</i> — Recherche toxicologique de l'oxydimorphine.	81
<i>Chapitre V.</i> — Recherche de l'oxydimorphine qui a pu se former au cours de l'intoxication par la morphine.	93
<i>Chapitre VI.</i> — Action de différents liquides biologiques et de quelques tissus sur le chlorhydrate de morphine, <i>in vitro</i>	117
<i>Chapitre VII.</i> — Action de l'injection hypodermique de chlorhydrate ou de benzène-sulfonate d'oxydimorphine.	133
CONCLUSIONS.	143
BIBLIOGRAPHIE.	147



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

00 00 **IMPRIMEURS - ÉDITEURS** 00 00

00 **42, QUAI GAILLETON, 42** 00

00 00 00 00 **LYON** 00 00 00 00



